

ECOLE NATIONALE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Année 1932

N^e 21

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

André MOUROT

Ne le 27 Juillet 1908, à Nancy

Phénols urinaires - Sulfo et Glycurono-Conjugaison Indoxylurie et Glycuronurie

JURY :

Président : M. DESGREZ, Professeur à la Faculté de Médecine.

<i>Assesseurs</i> }	M. ROBIN,	{	Professeurs à l'Ecole Nationale Vétérinaire d'Alfort
	M. NICOLAS,		

Saumur. — Imprimerie M. CHEVALIER
6, rue du Puits-Tribouillet

1932

THÈSE

POUR LE

DOCTORAT VÉTÉRINAIRE

(DIPLOME D'ÉTAT)

Soutenue devant la Faculté de Médecine de Paris en 1932

PAR

André MOUROT

Né le 27 Juillet 1908, à Nancy

Phénols urinaires - Sulfo et Glycurono-Conjugaison Indoxylurie et Glycuronurie

JURY :

Président : M. DESGREZ, Professeur à la Faculté de Médecine.

<i>Assesseurs</i> }	M. ROBIN,	{ Professeurs à l'Ecole Nationale
	M. NICOLAS,	

Saumur. — Imprimerie M. CHEVALIER
6, rue du Puits-Tribouillet

PERSONNEL ENSEIGNANT DE L'ECOLE VÉTÉRINAIRE D'ALFORT

Directeurs honoraires : MM. P.-J. CADIOT et H. VALLÉE

Directeur : M. E. NICOLAS

Professeurs honoraires : MM. G. BARRIER, Inspecteur général honoraire
des Ecoles vétérinaires ; P.-J. CADIOT, H. VALLÉE.

PROFESSEURS ET CHARGES DE COURS

	MM.
Anatomie descriptive des animaux domestiques	BRESSOU.
Physiologie, thérapeutique générale	MAIGNON.
Physique et chimie médicales, toxicologie, pharmacie	NICOLAS.
Parasitologie et maladies parasitaires, clinique ; Zoologie	HENRY.
Pathologie médicale des équidés et des carnassiers, clinique ; sémiologie et propédeutique, jurisprudence	ROBIN.
Pathologie chirurgicale des équidés et des carnassiers, clinique ; anatomie chirurgicale, médecine opératoire et ferrure	COQUOT.
Pathologie bovine, ovine, caprine, porcine et aviaire, clinique ; médecine opératoire, obstétrique	LESBOUYRIES
Pathologie générale et microbiologie, maladies microbiennes et police sanitaire, clinique	PANISSET.
Histologie et embryologie, anatomie pathologique ; autopsies	PETIT.
Zootecnie et économie rurale	DECHAMBRE.
Agronomie, botanique et hygiène ; matière médicale	DECHAMBRE et HENRY.
Industrie et contrôle des produits d'origine animale	VERGE.

PROFESSEUR AGRÉGÉ

M. LESBOUYRIES

CHEF DE TRAVAUX AGRÉGÉ

M. SIMONNET.

CHEFS DE TRAVAUX

MM. MONVOISIN. — MOUSSU (R.). — VALADE. — BRION — GORET

La Faculté de Médecine et l'Ecole Vétérinaire déclarent que les opinions émises dans les dissertations qui leur sont présentées, doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elles n'entendent leur donner ni approbation, ni improbation.



A MES PARENTS

A MON JURY

A MES CHEFS
DE L'ECOLE DE CAVALERIE DE SAUMUR

Avant-Propos

Nous n'avons pas la prétention, dans cette thèse, de résoudre parfaitement les problèmes qu'elle pose. Nous avons simplement choisi une question qu'il nous paraissait bon de sortir de l'état de torpeur dans lequel elle est plongée pour voir si elle pouvait présenter un intérêt spéculatif ou pratique. Elle nous a plu, c'est pourquoi nous en avons fait l'étude, étude brève, mais néanmoins suffisante pour nous donner quelques connaissances utiles.

Qu'on ne s'attende pas à trouver ici des révélations scientifiques. Ceci n'est pas un travail de longue haleine, mais un travail élaboré avec le peu de temps et les faibles moyens dont dispose un étudiant en fin d'études.

Le premier chapitre traite de l'origine des phénols urinaires et de la putréfaction intestinale, le deuxième s'occupe de leur élimination par les fonctions antitoxiques : Sulfo et Glycurono-Conjugaison, au sujet desquelles nous avons essayé de discuter le siège dans l'organisme et la genèse des corps qui en dérivent. Puis viennent deux autres chapitres qui portent, d'une part, sur l'indoxylurie; d'autre part, sur la glycuronurie.

En somme, cette étude suit les phénols urinaires depuis leur origine jusqu'à leur excrétion et comprend pour terminer l'examen de diverses applications cliniques.

Qu'il nous soit permis d'apporter ici un témoignage de gratitude à notre Maître, Monsieur le Professeur ROBIN, qui ne nous a ménagé ni ses conseils, ni la lumière de son magistral enseignement.



Digitized by the Internet Archive
in 2026

CHAPITRE PREMIER

Origine des Phénols urinaires Putréfaction

A) GÉNÉRALITÉS.

Le tube digestif, stérile au moment de la naissance, est bientôt envahi par les microorganismes ingérés avec le lait. Ces derniers constituent au cours de la vie une flore bactérienne variable selon la nature de l'alimentation. Tous les êtres vivants sont des transformateurs d'énergie, et les microbes ne font pas exception à cette règle générale, aussi on distingue du point de vue de leur nutrition une phase anabolique qui englobe tous les processus synthétiques déterminant la rénovation de leur protoplasme par la construction des substances complexes nécessaires qui possèdent un pouvoir énergétique. Cette énergie sera mise en liberté lors de la phase catabolique qui comprend les processus inverses, lesquels analysent, simplifient les molécules des substances. Ainsi nous voyons que leur nutrition comporte les deux phases classiques, mais elle est évidemment subordonnée à leur genre de vie et elle présente certaines caractéristiques.

Pour faire la synthèse de leur matière vivante, les champignons et les bactéries, ne possédant point de pigments chlorophylliens, qui ont pour but chez les végétaux supérieurs de capter l'énergie solaire, doivent alors emprun-

ter les éléments nécessaires à l'édification de substances quaternaires à des molécules diverses, amides, peptides, glucides par une analyse destructrice réalisée au moyen de leurs diastases. Rien d'étonnant à ce qu'ils attaquent et les aliments et les produits de la digestion ; leurs opérations diastatiques sont analogues à celles pratiquées par les sucs digestifs, ils dédoublent les protéiques ; mais, dans ce cas, leur action est plus intense sur les albumoses et peptones, par suite de leur adaptation aux conditions d'existence constituant le milieu interne de l'organisme dans lequel ces corps sont travaillés ; ils décomposent la cellulose par fermentation méthanique, ils saponifient les graisses, ils saccharifient les amylacés et dédoublent les saccharoses.

Lorsqu'ils ont achevé ces opérations digestives, ils décomposent dans des directions différentes selon les besoins de leur nutrition, les divers produits issus de ces dédoublements ; ils morcellent les peptones en acides aminés, en bases plus ou moins toxiques ; ils disloquent les sucres, les acides gras en molécules plus petites ou à l'état d'éléments. En un mot, ce sont les agents des fermentations et putréfactions intestinales.

Les diverses portions du tractus digestif sont envahies par des hôtes habituels dont le nombre et les espèces varient suivant le segment considéré et sa physiologie propre.

Bien que le milieu intestinal comporte des conditions favorables à leur pullulation, leur nombre est néanmoins limité, grâce à l'action propre de la muqueuse, à l'action antiseptique de l'HCl, des acides biliaires, des acides de fermentation.

Dans l'intestin grêle, à l'état normal, le chyme ne présente aucune odeur putride ; seules les fermentations des hy-

drates de carbone amènent la formation des acides divers, lactique, acétique, formique, butyrique et il est impossible de caractériser aucune des substances dérivant de la décomposition des protéïques.

La dégradation microbienne des substances animales et végétales qui constitue la putréfaction ne se produit que dans le gros intestin. C'est à cet endroit, où ne se réalisent plus que des phénomènes d'absorption, que la putréfaction trouve ses matériaux et aboutit à la formation des dérivés des protéïques, tels que phénols, indols, mercaptans, acides oxyaromatiques. Pour qu'elle remonte en amont de la valvule de Bauhin, il faut des états pathologiques comme des obstacles qui retardent l'évacuation des déchets digestifs.

Ainsi, nous voyons que cette flore intestinale, abondante et variable de par ses espèces microbiennes, va jouer son rôle putréfactif en réalisant surtout la décomposition des protides qui ont résisté à l'action digestive des différents sucs; elle cherchera même à ramener le tout à l'état d'éléments ou de gaz simples; toutefois, la putréfaction *in vivo* ne va jamais aussi loin que celle *in vitro*, ce qui est heureux pour l'organisme. Les cellules microbiennes élaborent des diastases puissantes qui, par leurs caractères réactionnels, semblent analogues aux autres diastases, digestives, cellulaires...

Maintenant que nous connaissons le lieu et les agents de la putréfaction, voyons comment elle se fait.

B) MARCHE.

La décomposition putréfactive possède divers agents actifs : les aérobies et les anaérobies. En effet, ces deux classes de microbes existent et sont nécessaires; si nous réalisons une putréfaction naturelle, nous trouvons par exemple

du *B. coli*, du streptocoque pyogène et avec eux du *B. putrificus*, du *B. perfringens*.

En principe, les anaérobies sont des espèces nécessaires, les aérobies sont accessoires.

Les aérobies, qui dans certaines conditions, sont des agents d'arrêt, par suite de l'acidité du milieu dû aux acides libérés, sont ici des favorisants, car ils hâtent la production d' NH^3 qui se forme aux dépens des protéoses et des corps de la série xanthique, urique, pour neutraliser le milieu.

De plus, leur propriété désoxydante doit être considérée, puisqu'ils favorisent la croissance des anaérobies en consommant l'oxygène du milieu.

Ce sont surtout des agents de combustion, ils réalisent les oxydations que les anaérobies seuls ne pourraient effectuer, par exemple celles nécessaires pour donner des phénols.

Les anaérobies, eux, aboutissent à l'édification de substances plus compliquées, ce sont des agents de réduction. Ainsi quand la tyrosine se putrécie *in vitro*, à l'abri de l'air, la décomposition se limite au phénomène de réduction, à la désamination; de même, la putréfaction du tryptophane par le colibacille fonctionnant en vie anaérobie s'arrête au premier terme, l'acide indolpropionique, après le départ de NH^3 .

Ainsi, selon que le milieu intestinal est désoxydé ou non, les microbes fournissent des substances différentes.

Analysons de plus près, le processus intime; et voyons dans quel ordre apparaissent les microbes dans la putréfaction d'un protéique et quel est leur action successive.

Au début, c'est la phase des ferments mixtes. Les aérobies commencent l'attaque par fermentation des sucres, les-

quels donnent des acides et par la destruction des protéiques qui donnent, eux, des protéoses, des acides aminés, leucine, tyrosine, amines, NH^3 . La réaction acide devient moins nette, par suite de l'alcalinité fournie par le milieu intestinal et la production de bases. L'odeur commence à être légèrement putride, la désintégration se précise, les protéoses sont détruites, l' NH^3 neutralise enfin l'acidité du milieu.

Le milieu étant désoxydé, les anaérobies apparaissent : ils augmentent la formation de peptones, d' NH^3 ; ils saponifient les graisses qui deviennent alors des savons ammoniacaux, alcalins. Le sucre a disparu, la glycérine est brûlée, l'attaque de la matière protéique est rapide et on constate une odeur fétide, la présence de phénols, indol, H^2S , amines, NH^3 .

Suivant les espèces, ces germes agissent de façon différente sur les albumines naturelles. Certains attaquent directement l'albumine en sécrétant des diastases trypsiques : ce sont les protéolytiques mixtes (*B. perfringens*, *B. bifermens* sporogènes, staphylocoque blanc, *proteus vulgaris*) ; d'autres n'attaquent ces substances que lorsqu'elles ont subi une première hydratation : ce sont les peptolytiques mixtes, dont l'acidité d'arrêt est, en général, très élevé (*B. coli*, streptopyogène, *B. bifidus*), enfin les pepto-aminolytiques mixtes qui assimilent à la fois les peptones et surtout les acides aminés (*B. lactis aërogenes*, *B. aminophilus*).

Le *B. lactis aërogenes*, le *B. aminophilus* donnent des phénols aux dépens de la tyrosine. Le *B. coli* donne de l'indol aux dépens du tryptophane.

Puis, vient une deuxième phase dite de ferments simples, parce qu'ils n'attaquent pas les sucres. Ils détruisent les

matières albuminoïdes en produisant abondamment de l' NH_3 qui communique au milieu une alcalinité croissante.

On les classe en trois groupes, suivant qu'ils attaquent les albuminoïdes et leurs dérivés, à l'état de protéines, de peptones ou d'acides aminés.

Les protéolytiques, grands destructeurs d'albuminoïdes, les uns anaérobies (*B. putrificus*, *B. histolyticus*), hydrolysent rapidement les protéiques en albumoses, puis en acides aminés sans produire d'indol, ni de phénol; les autres aérobies (*B. pyocyanique*, *B. mésentéricus*) vont jusqu'au stade ammoniacal.

Les peptolytiques et enfin les pepto-aminolytiques (*B. fæcalis* aérogènes, *proteus zenkeri*) qui assimilent les déchets des autres microbes.

En résumé, dans une putréfaction, il existe des anaérobies, espèces nécessaires, des aérobies au rôle accessoire et les agents putréfactifs les plus importants sont les protéolytiques mixies ou simples. Si on compare les diastases entre elles, après les avoir isolées, les plus actives sont celles des anaérobies; aussi dans l'intestin, cavité qui est vite désoxydée, ces derniers ont-ils un rôle prépondérant.

C) MICROBES PRODUCTEURS DE PHÉNOLS.

Sous le nom de phénols urinaires, nous groupons les dérivés de certains acides aminés, corps phénoliques de la tyrosine, corps phényliques de la phénylalanine et corps indoliques du tryptophane, dérivés qui s'éliminent surtout par l'urine et qui proviennent du travail microbien putréfactif.

Le colibacille, le bac. lactis aérogènes, *B. perfringens*, *B. sporogènes*, staphylocoque pyogène, *proteus* sont, *in vitro*, des producteurs d'indol.

B. perfringens, *proteus* sont aussi en culture pure des producteurs certains de phénols.

Léo F. Rettger, a étudié comparativement les produits de la putréfaction que forment aux dépens de la matière albuminoïde, le *B. coli* et le *B. lactis aërogènes*, deux microbes rencontrés fréquemment dans l'intestin de l'homme.

Les cultures de *B. coli* dégagent une odeur désagréable et les analyses des produits de décomposition décèlent une grande quantité d'indol, de composés phénoliques, de l'acide acatolcarbonique, H^2S , mercaptans, et aussi leucine et tyrosine, peu d'albumoses et de peptones. La cadavérine et la putrescine font défaut.

Si on permet à la putréfaction de continuer son œuvre, seuls l'indol, leucine et tyrosine restent inattaqués, les autres produits aboutissent aux termes ultimes CO^2 , CH^4 .

Les cultures de *B. lactis aërogenes*, soumis aux mêmes conditions d'expérience, se sont montrées beaucoup moins actives que celles de *B. coli*, car pour amener la culture au même état de décomposition, cela demande trois à quatre fois plus de temps.

B. perfringens (Welsch, Tissier et Martelly) est un actif producteur de phénol.

Dobrowolsky a trouvé aussi commé forts producteurs de phénol dans les cultures, les bacilles para-*coli* de H. Tissier (23 et 18 mmgr. de phénol par litre au bout de dix jours de culture).

Berthelot a isolé de la flore intestinale, probablement pathologique, un bacille qui par ses divers caractères peut être rangé dans le groupe des coliformes ou para-*coli* et qu'il appelle *B. phénologenes*; ce bacille dans un milieu approprié, contenant de la tyrosine ou des polypeptides à tyrosine, est

capable de produire au bout de quinze jours de culture 500 à 800 mmgr. de phénol par litre.

Les divers microbes, *B. coli*, *proteus vulgaris*, *B. perfringens*, *B. bifermentans sporogens*, donnent dans les cultures : indol, phénol, protéoses, amines, acides gras ; mais la présence d'indol dans une culture à *B. coli* par exemple, ne traduit pas seulement l'attaque des peptones, elle indique un mode d'attaque spécial, imprimé à la dislocation protéique. De même, les autres produits indiquent les différents sens que les microbes peuvent imprimer à cette dernière.

D) PRODUITS AROMATIQUES ISSUS

DE LA PUTRÉFACTION INTESTINALE

Lors de la putréfaction, les corps phénoliques fournis par la tyrosine sont les suivants :

Tyrosine ou acide p. oxy-phényl α amino-propionique :



Acide p. oxy-phényl propionique :



Acide p. oxy-phényl acétique :

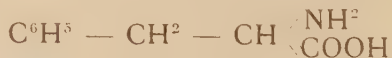


Paracrésol : $\text{OH} - \text{C}^6\text{H}^4 - \text{CH}^3$.

Phénol : $\text{OH} - \text{C}^6\text{H}^5$.

— La phénylalanine donne les corps phényliques :

p. alanine ou ac. phényl α amino-propionique :



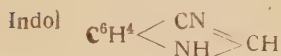
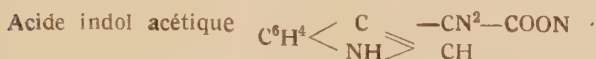
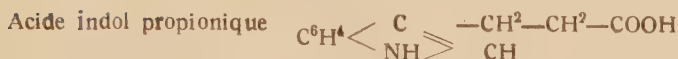
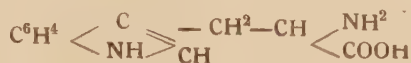
ac. phényl propionique, $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH}^2 - \text{CH}^2 - \text{COOH}$

ac. phényl acétique : $\text{C}^6\text{H}^5 - \text{CH}^2 - \text{COOH}$;

ac. phényl carbonique ou ac. benzoïque : $\text{C}^6\text{H}^5 \text{ COOH}$.

Le tryptophane produit les corps indoliques :

Tryptophane ou ac. indol α amino propionique :



La preuve, que ces réactions se passent dans l'intestin, est donnée par la présence de tous ces corps dans les fèces (l'ac. para-oxybenzoïque et l'ac. indol-carbonique sont difficiles à déceler par suite du départ facile de CO^2) et aussi dans l'urine, soit libres, soit à l'état conjugués.

D'ailleurs, les expériences de Nutthall et Thierfelder (1895) ont montré que dans l'urine des cobayes élevés aseptiquement, on ne trouve ni indol, ni phénol, ni scatol, ce qui prouve l'origine microbienne, donc intestinale. De plus, des cobayes vivants dans une enceinte stérilisée, mis au monde aseptiquement par opération césarienne et nourris avec des aliments stérilisés, respirant de l'air stérile, possèdent un tube digestif aseptique que l'on a pu vérifier par l'autopsie.

L'intestin des roussettes, très pauvre en microbes, ne permet pas la putréfaction, c'est pourquoi leur urine ne renferme pas de phénols (A. Berthelot).

Quant à l'indol, il provient du tryptophane, puisque la putréfaction de la gélatine, substance qui ne possède pas ce noyau aminé, ne fournit pas d'indol, alors que si on ajoute du tryptophane, on en obtient. Il est mis en liberté par un procès bactérien, car si on injecte sous la peau son acide aminé générateur, ce dernier, absorbé par les tissus, ne peut gagner l'intestin, il subit alors une dégradation peu connue. On sait cependant qu'il donne chez le chien, un produit urinaire, substance mère de l'acide cynurétique ou γ oxy α quinoleine carbonique. Administré per os, le tryptophane est absorbé avant d'arriver dans le gros côlon et ne peut s'éliminer par voie indoxyle. Mais, si par une injection intracœcale chez le lapin, on le fait arriver en plein travail putréfactif, il passe alors dans l'urine sous forme de chromogènes indoxyliques en quantité importante.

Une flore intestinale indologène provoque une indicanurie vraie; en la transformant en flore anindologène, on voit disparaître l'indican urinaire (Diastaso et Schiller).

Chez l'enfant, la fermentation du lactose donne naissance à des produits qui préservent la caséine de la putréfaction et c'est seulement lors de troubles intestinaux qui inversent la qualité de la flore, que l'on voit croître la quantité de l'indol.

Chez des oiseaux, des chiens soumis au régime lacté-pain, on ne constate ni indol, ni indican dans les excréta urinaires. Sitôt qu'on leur donne de la viande, substance qui apporte toutes les conditions requises pour une putréfaction intense, on voit apparaître l'indican urinaire (Porcher, Hervieux).

Le jeûne, les médicaments, qui entravent les putréfac-

tions intestinales, diminuent dans une forte proportion l'indoxylurie et la quantité des sulfo-ethers urinaires.

Donc, c'est grâce à la putréfaction intestinale que certains produits trouvés dans l'urine prennent naissance. Les phénols, les acides phénols, les corps indologènes qui sont ainsi dans l'intestin s'éliminent par les fèces, entraînés avec les autres déchets par le péristaltisme; ou bien ils sont absorbés et ils se présentent au filtre rénal, la plupart transformés pour être rejetés hors l'organisme, sous forme de sulfo-conjugués, à l'état libre ou à l'état de chromogènes indoxyl-iques et scatoxyliques.

Quant aux phénols, d'origine exogène, administrés dans un but thérapeutique ou entrant dans la composition de certains végétaux riches en principes aromatiques, ils se combinent aux acides sulfurique et glycuronique et se transforment, en partie à l'état de pyrocatechine, d'hydroquinone, d'acide protocatechique. Tous ces produits s'éliminent en combinaisons complexes par les urines qui prennent alors, surtout sous l'influence de l'air, une coloration foncée variant du vert olive au brun sombre. Cette coloration des urines s'observe particulièrement chez les herbivores, on devine aisément pourquoi.

E) PROCESSUS CHIMIQUES.

Les processus chimiques dont se servent les microbes pour désintégrer les acides aminés sont variables. Ils peuvent se résumer en désaminations réductrice et hydrolytique qui donnent, dans le premier cas, des acides gras; dans le deuxième, des oxy-acides, ayant le même nombre d'atomes de C. que l'acide originel; ou encore désamination, formation d'un acide α cétonique (transformation pyruvique) ou bien

décomposition carboxylique de l'acide aminé en amine, ayant un atome de C. en moins; enfin, décomposition carboxylique avec formation d'acides gras à un atome de C. en moins.

F) CONCLUSION.

Pour terminer ce chapitre dans lequel nous avons vu la genèse des phénols urinaires, nous devons maintenant examiner leur élimination.

Lorsqu'ils ont été absorbés, l'organisme cherche à les modifier dans le but de diminuer leur toxicité, ou de faciliter leur excrétion — parce qu'ils sont d'une combustion difficile — au moyen de l'activité de ses fonctions antitoxiques, telles que la sulfo-conjugaison et la glycurono-conjugaison, dont l'étude fait l'objet des chapitres suivants.

Que ces phénols soient toxiques ou non, il faut leur accorder une certaine importance puisqu'ils traduisent l'intensité des phénomènes putréfactifs intestinaux. De plus, si un corps tel que l'indol est considéré comme peu toxique, il est néanmoins un témoignage de la formation des toxiques développés au cours des putréfactions, produits mal définis, portant le nom générique d'entéro-toxines dont on connaît seulement les effets morbides.

Déjà, Metchnikoff attribuait aux produits aromatiques un rôle pathogène important, sclérose, dégénérescence athéromateuse de l'aorte..., et il prétendait même, que la mort est l'œuvre des poisons élaborés au cours de la nutrition, que c'est une intoxication lente, mais continue qui détruit le principe vital.

Les récentes recherches (Moureu, Dufraisse), sur le pouvoir antioxydant des phénols, permettront peut-être de résoudre le problème de la toxicité des corps phénoliques,

issus des opérations normales du métabolisme. On sait que les végétaux qui ont des tissus riches en phénols divers, présentent des phénomènes d'oxydation très ralentis; chez les animaux leur pouvoir toxique dépendrait de leur aptitude anti-oxydante — du moins, en partie — et en thérapeutique, ce n'est que par cette propriété d'anti-oxygènes que l'on peut expliquer leurs effets antithermique et antiseptique.

CHAPITRE II

Sulfo-Conjugaison

A) ORIGINES ET ASSIMILATION DU SOUFRE.

Par les aliments, le soufre arrive dans le tube digestif à l'état minéral ou organique, mais ce n'est pas le S. à l'état d'élément, de S. oxydé ou sulfates ou même de sulfures qui joue un rôle actif dans l'économie ; c'est plutôt celui qui existe sous la forme de sulfo-lipoïdes, de glycosides soufrés ou mieux de protéines animales ou végétales.

Aujourd'hui, il est admis que le métabolisme soufré est particulièrement sous la dépendance d'un acide aminé : la cystéine, qui s'oxyde facilement pour donner la cystine. La source primitive du S. cystéinique est d'abord dans les protéines végétales ; les végétaux ont la propriété de saisir le S. des sulfates minéraux pour le combiner aux chaînons carbonés et azotés, qui font partie intégrante de la molécule albuminoïde.

Les sulfates minéraux, après leur réduction en sulfures par les bactéries digestives traversent généralement l'organisme sans être modifiés et s'ils interviennent pour jouer un rôle dans la nutrition, c'est uniquement par leurs propriétés physiques ou par leur qualité de constituants cellulaires ou humoraux indispensables.

Ce que l'aliment doit apporter, c'est la substance minérale sous une forme telle qu'elle puisse être utilisée par l'or-

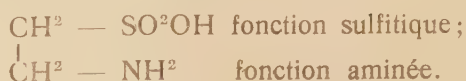
ganisme. Les principes minéraux jouissent chacun de propriétés physiologiques particulières, les uns agissent dans les opérations chimiques des cellules en tant que catalyseurs de ces réactions, notamment dans les actions diastasiques — c'est pourquoi G. Bertrand leur a donné le nom d'infiniments petits chimiques — d'autres sont des facteurs de la concentration osmotique; en principe, les divers sels en solution dans le plasma et les humeurs ont une action physico-chimique sur les colloïdes de la cellule et par là sur les échanges effectués entre les différents tissus de l'organisme.

Comme les protides existent dans le complexe colloïdal que constitue la cellule, le soufre résorbé et assimilé est de préférence le soufre cystéinique, forme sous laquelle il est particulièrement avantageux pour son utilisation. La preuve en est donnée par ce fait que tout organisme jeune, en pleine croissance, exige une ration alimentaire comprenant divers acides aminés dont il ne peut faire la synthèse, entre autres la cystine.

Dans l'intestin grêle, les peptides et peptones résultant de la décomposition des protides par les différents sucs digestifs donnent des acides aminés surtout dans le jéjunum; la cystine est alors rencontrée, mélangée à la taurine biliaire qui provient de la désintégration de la bile : d'une part, les pigments biliaires qui aboutissent à la stercobiline et à l'urobiline, d'autre part les sels biliaires, glycocholates et taurocholates alcalins, qui redonnent l'acide cholalique, le glycolle et la taurine. Dans les dernières portions du grêle, ce qui reste de sels biliaires ont été absorbés par la circulation entéro-hépatique.

Le foie fabrique la taurine aux dépens du groupement cystéinique des albumines, aidé peut-être par d'autres orga-

nes comme le rein, les poumons, muscles. La taurine est l'acide amino-éthane-sulfonique :



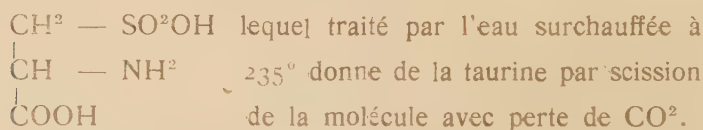
C'est une substance cristallisée, soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool absolu. Elle ne se décompose pas par les acides ou les alcalis étendus à l'ébullition, mais elle se transforme sous l'action de NO^3H bouillant en acide isothionique :



Or, il est facile de montrer l'étroite relation qui existe entre la cystéine et la taurine.

Neuberg a préparé ce même acide isothionique en partant non plus de la taurine, mais de la cystine.

Friedmann en oxydant la cystéine *in vitro* par l'action du brôme obtenait un acide cystéinique :



Donc, *in vitro*, le passage de la cystéine à la taurine est possible, il en est de même *in vivo*, étant donné que les phénomènes d'oxydation et de scission du carboxyle sont des processus chimiques très employés par les tissus. La cystéine, en perdant le carboxyle et en oxydant la fonction sulfurée en sulfitique, se transforme en taurine.

La dégradation de la cystine doit se faire dans le foie, puisque la fonction biliaire de cet organe a besoin de la taurine pour fabriquer l'acide taurocholique. De plus, le parenchyme hépatique a le pouvoir d'arrêter la cystine, comme

on peut le démontrer par une expérience qui consiste à en injecter de grandes quantités dans une veine mésaraïque.

Une démonstration physiologique de cette dégradation cystinique a été démontré par Bergmann. Sur des chiens à fistule biliaire, on étudie l'effet de l'ingestion de cystine sur l'élimination de taurine dans la sécrétion biliaire que l'on recueille soigneusement. Si on administre la cystine seule, on ne constate pas d'augmentation de la taurine excrétée, mais si on fait ingérer en même temps de l'acide cholalique, copule spécifique des acides biliaires, le taux de taurocholates éliminés devient nettement supérieur.

D'autre part, la cellule hépatique peut devenir impuissante à détruire la cystine; elle peut perdre le pouvoir de l'oxyder et de la transformer en taurine ou autres produits plus ou moins dégradés, cet acide se rencontre alors dans l'urine dans une proportion notable atteignant quelques décigrammes. Ce qui montre bien que chez les malades présentant cette urine pathologique, il y a insuffisance fonctionnelle du foie, c'est la présence d'autres corps, notamment des produits de la désintégration protéique qui auraient dû être transformés par le foie en urée ou autres excréta, filtrables au niveau du rein.

Les autres noyaux soufrés libérés par les ferments digestifs et non absorbés, avec la cystine en excès, deviennent la proie des bactéries de la putréfaction dans le gros intestin pour aboutir finalement à un mélange de CO^2 , d'éthyl amine, H^2S , de mercaptans.

Ainsi la forme aminée du S. est celle utilisable de préférence; résorbée telle quelle ou bien après avoir subi une première oxydation qui la transforme en taurine ou encore sous forme de glutathion, la cystine arrive au foie par le sys-

tème porte. Or, le parenchyme hépatique vis-à-vis d'une substance qui intéresse sa physiologie, soit par sa toxicité, soit par sa structure moléculaire, sa quantité ou le besoin de ses sécrétions, agit toujours de la même façon : il arrête, il transforme, il élimine. Nous aurons donc trois points à étudier dans le comportement du foie à l'égard du soufre qui lui arrive.

B) ACTION DU FOIE SUR LE SOUFRE.

1. *Action de fixation.*

Donc, à travers les membranes qui séparent le milieu intérieur du milieu extérieur, le soufre est amené au niveau des éléments anatomiques du foie dans lesquels il va être fixé et assimilé. Pour représenter l'activité métabolique soufrée dans la micelle vivante qui, constamment, est le siège de nombreux échanges osmotiques et pour bien caractériser la fonction très spéciale, Lœper et son école ont donné le nom de « *thiopexie* » à l'assimilation du soufre portée à un dernier degré ». Ils se sont préoccupés de mesurer le pouvoir thiopexique d'organes ou de tissus susceptibles d'intervenir dans le cycle du matériel soufré, grâce à deux procédés.

L'analyse de la teneur en S. de l'organe frais et lavé, la comparaison avec d'autres organes, la quantité trouvée, autorise à conclure à un pouvoir thiopexique. Ainsi pour le foie, les résultats obtenus par Lœper et Lesure sont les suivants : 0,920 % de S. total exprimé en SO^3 . Campanacci a trouvé 1,150 % chez le chien. D'autre part, d'après A. Blanchetière et L. Binet, le tissu le plus riche en glutathion réduit, qui vient après les glandes surrénales, est le foie : 482 mmgr.

pour 100 gr. de tissu pour les premières, 310 mmgr. pour le deuxième. Donc, par sa teneur élevée en S., il est évident que le foie en fixe beaucoup. Mais on peut dire dès maintenant que le S. contenu dans les différents organes est subordonné à l'activité de leurs tissus, et il est travaillé vers une orientation physiologique qui leur est propre. Ainsi, les surrénales emmagasinent du S. pour faire du glutathion, elles paraissent être un réservoir de S. oxydable, réservoir dans lequel le foie ou d'autres organes peuvent puiser au fur et à mesure des besoins, surtout lors de carence soufrée dans l'alimentation ou lors d'insuffisance organique empêchant la transformation utile du S.

En plus du S. exogène qui lui est envoyé par l'intestin, le foie reçoit, en outre, du S. endogène libéré dans l'intimité des tissus par lyses cellulaires, déchet qui est récupéré par la rate.

Par cette fixation importante le foie constitue l'usine capitale de l'industrie soufrée.

Pour démontrer la fonction thiopexique, une deuxième analyse est nécessaire. Elle consiste à mesurer la teneur du S. du sang à l'entrée de l'organe, puis à sa sortie, mais pour éviter des erreurs, il faut tenir compte des pertes de S. quand l'organe a des fonctions d'excrétion; ainsi le foie excrète de la bile qui libère le S. sous deux formes : la mucine biliaire [mélange d'un glycoprotéide et d'un nucléoprotéide (Logan), 1,12 % de S.] et la taurine.

De plus, il faut connaître le taux physiologique du S. dans le sang circulant, c'est-à-dire la richesse du S. du milieu sanguin, à laquelle Lœper a donné le nom de *thiémie* et affirmé son importance au même titre que l'azotémie, la glycémie...

D'après les expériences faites par Lœper, Decourt, Garcin, Tonnet, les différences observées entre le sang de la veine porte et celui des veines sus-hépatiques sont importantes, donc le S. sortant de l'organe dans une proportion moindre qu'à son entrée, doit être fixé par l'intimité des tissus. Chez le chien, par exemple, les résultats sont assez éloquentes : 0,34 du S. total en amont du foie, 0,26 en aval, d'où une différence de 0,08, ce qui démontre bien la rétention soufrée. D'ailleurs, le foie par sa fonction protéo-pexique qui arrête les peptones ayant échappé à l'action de l'érepsine intestinale ou les produits issus de l'hydrolyse digestive des protides, doit arrêter le noyau aminé soufré qu'est la cystine. d'où parallélisme existant entre cette fonction et la fonction thiopepexique.

Nous croyons avoir suffisamment démontré cette propriété d'arrêt de la part du foie vis-à-vis du S.

2. Action d'oxydation.

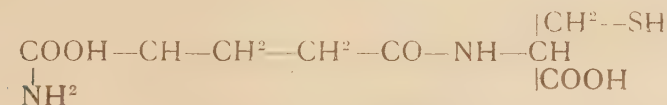
De tout temps, le foie a été considéré comme le foyer principal d'oxydation du S. et on avait remarqué que lors de lésions hépatiques, de calculs biliaires obstruant le cholédoque, de cancer, de cirrhose atrophique, de maladies aiguës, infectieuses, telles que tuberculose, fièvre typhoïde, pneumonie, le taux du S. neutre éliminé augmentait. De même dans les intoxications lentes par les poisons qui exercent sur le foie, une action élective, comme le P, l'As, le S. non oxydé augmente. Certains auteurs (Salkowsky, A. Robin), admettent que les variations du Rapport des sulfates urinaires sont fonction de troubles hépatiques.

Il est facile de se rendre compte de cette fonction thiooxydante en comparant les rapports d'oxydation dans le sang

qui entre dans l'organe et dans celui qui sort; la proportion de S. oxydé est plus grande dans le sang des veines sus-hépatiques, proportion d'autant plus forte que la quantité de S. total y est faible.

Comment expliquer la présence de ces deux formes de S. : S. oxydé et S. neutre, si ce n'est en tenant le foie pour un centre d'oxydo-réduction important : la fonction thio-oxydante accompagne la fonction thio-réductrice ou bien elles alternent. Tout organisme vivant est le siège de combustions internes d'oxydo-réductions dont il est difficile d'expliquer le mécanisme; les oxydations tissulaires se feraient, soit par une activation de l'oxygène (O. Warburg), théorie de l'auto-oxydation avec transport d'oxygène par des métaux, tels que le fer en présence de corps qui tiennent le rôle d'accepteur d'oxygène, ou par une déshydrogénation (Wieland), l'hydrogène serait mobilisé par des catalyseurs parmi lesquels le S. aurait droit à être rangé comme très actif.

On sait que le radical R. S. H. peut jouer un rôle dans la respiration tissulaire et que la cystéine, par oxydation se transforme aisément en cystine qui peut ensuite accepter de l'H. et redevenir cystéine. Cystéine $\rightleftharpoons$ cystine. Aujourd'hui, le philothion de J. de Rey-Pailhade ou glutathion de Hopkins (dipeptide formé d'une molécule de cystéine plus une molécule d'acide glutamique).



est considéré comme un corps oxydo-réducteur : gl. réduit (forme sufhydrile par oxydation donne le gl. oxydé (forme disulfure) qui peut redevenir gl. réduit.

Le foie est un organe riche en glutathion (310 mmgr.

pour 100 gr., Blanchetière et Binet). Ce dernier est solidement fixé sur la cellule, particulièrement sur le chondriome et cela laisse à supposer qu'il entre pour une grande part dans les mécanismes de thio-oxydation et réduction.

Ainsi, non seulement, le foie fixé du S. pour l'oxyder, le réduire, le travailler, l'utiliser à diverses fins, entr'autres combinaison à des produits toxiques venus de l'intestin, indols, phénols, crésols, mais encore une partie de ce S. assimilé sert à oxyder une partie du S. qui s'élimine, au moyen du glutathion.

3. *Action d'élimination.*

Nous savons maintenant que le foie est en mesure de fournir du S. oxydé qui, sous cette forme, peut s'unir à certains produits de déchets; or, la glande hépatique, placée entre l'intestin qui est un véritable laboratoire de poisons, selon l'expression de Bouchard, et la grande circulation, filtre tout ce qui leur parvient par les voies d'absorption, voies lymphatique et veineuse. Elle peut ainsi exercer son contrôle antitoxique, en utilisant ses trois moyens favoris: rétention, transformation, élimination.

La fonction de sulfo-conjugaison rentre dans le cadre des diverses fonctions antitoxiques du foie. Elle consiste à transformer des corps toxiques en poisons moins énergiques qui peuvent, eux entrer dans le torrent circulatoire parce qu'ils ont perdu au contact de la pulpe hépatique leurs propriétés nocives en entrant dans la formation d'un complexe soufré, facile à éliminer de par sa structure moléculaire.

L'excrétion des produits conjugués se fait par la sueur, mais surtout par l'urine où il est facile de les déceler.

Le S, d'origine cystéinique est le pivot de la conjuga-

son, parce que c'est la forme particulièrement choisie par l'assimilation de cet élément minéral. En plus des raisons que nous avons signalées plus haut, diverses expériences tendent encore à le prouver.

Chez des chiens auxquels on administre de la thio-urée ou du S. dans l'alimentation de la thio-urée sous la peau, on observe que la plus grande partie de S. est transformée en sulfates (par oxydation du foie, ce qui est un moyen d'élimination), une plus petite partie passe à l'état de S. neutre et une quantité très infime sert à la formation de sulfo-conjugués (Kenji-Kojo).

De même l'injection sous-cutanée de thio-urée à des lapins augmente beaucoup l'excrétion de S. neutre de l'urine et très peu l'excrétion de sulfo-conjugués (Niro-Masuda).

Donc l'acide SO^1H^2 formé se combine aux bases minérales pour donner des sulfates et il forme des éthers avec les corps aromatiques, venus de l'intestin, issus de la fermentation bactérienne des amino-acidés dont nous avons étudié le mécanisme au chapitre de la putréfaction. Ces éthers, éliminés à l'état d'éthéro-sulfates alcalins sont des corps que l'on connaît parfaitement, mais dont il est difficile d'expliquer le mode de formation. Quoiqu'il en soit, les phénols, crésols, indols, éliminés sous forme de phényl-crésyl sulfates ou d'indoxyle-sulfates alcalins sont des poisons moins toxiques et cette façon de jongler, si on peut dire ainsi, avec les produits nocifs ou avec les produits aromatiques à noyaux cycliques et hétérocycliques respectés par l'organisme qui semble peu capable de les ouvrir, présente un grand intérêt du point de vue de la nutrition; car la nourriture des herbivores comporte beaucoup de végétaux, riches en principes aromatiques qui nécessitent une élimination abondante de

sulfo-conjugués, par l'urine.

On conçoit dès lors, facilement la grandeur de ce travail de sulfo-conjugaison qui n'est cependant qu'une partie de la fonction antitoxique du foie, mais qu'il est bon de mettre en lumière puisque ce travail est doté d'une valeur insoupçonnée de prime abord.

C) EXCRÉTION URINAIRE.

Alors que dans la bile, le S. peut encore entrer à nouveau dans la nutrition, il n'en est pas de même dans l'urine où il représente un véritable déchet. L'origine du S. urinaire est variable : une partie provient des sulfates alimentaires et de la désintégration protéique de la digestion ; une autre partie est issue de l'usure des albumines de la micelle vivante à l'activité sans trêve.

Le soufre éliminé par un homme adulte, par jour, est de 1 gr. 5 à 2 gr. qui se décompose en différentes catégories du point de vue chimique (Salkowski).

S. acide ou sulfurique $1/10^{\circ}$ de sulfo-conjugués, $9/10^{\circ}$ de sulfates minéraux.

S. neutre ou incomplètement oxydé, $1/4$ du S. total (traces de cystine, taurine, acide taurocarbamique, sulfo-cyanates, acides oxyprotéiques, urochrome).

Le S. éliminé sous la forme sulfurique, complètement oxydé est le plus important, les $3/4$ environ.

Si on pratique les dosages du S. total et du S. sulfurique, le S. neutre s'obtient par différence.

La sulfo-conjugaison, la thio-oxydation se font dans le foie qui est, en outre, le centre de l'industrie soufrée de l'organisme ; aussi presque tout le soufre est d'origine hépatique, tout au moins d'élaboration hépatique. Par suite de cette ob-

servation, l'appréciation de l'état de la cellule hépatique peut se faire en calculant la quantité de S. complètement oxydé par rapport au S. total éliminé [elle serait normalement de 85 à 90 % (A. Robin)].

Ou encore en calculant le rapport du S. incomplètement oxydé au S. total. Ce rapport appelé coefficient d'imperfection d'oxydation du S. par Pierre Joly serait de 16 à 18.

Ces rapports urinaires intéressants pour étudier le métabolisme soufré d'un individu, ne peuvent être d'une application très pratique en clinique.

D) MODES DE FORMATION DES SULFO-CONJUGUÉS.

Baumann expliquait le mécanisme de la sulfo-conjugaison de la façon suivante :

1° Le S. nécessaire provient des sulfates alcalins de l'organisme ;

2° La conjugaison a lieu entre le SO^4H^2 et le phénol ou l'indoxyle.

Cette synthèse des sulfo-conjugés dans l'organisme est un simple phénomène de déshydratation et elle ressemble à l'éthérification, combinaison d'un acide et d'un alcool, d'où le nom donné aux produits dérivés de cette synthèse : éthersulfates, sulfo-éthers.

Ether parce que le processus de formation est analogue à l'éthérification, sulfates parce que la molécule contient un sel sulfurique alcalin.

Ainsi le S. oxydé, passé à l'état d' SO^4H^2 obéirait à deux directions différentes pour s'éliminer, d'une part, une quantité de SO^4H^2 , saturée par des bases donne des sulfates alcalins ou alcalino-terreux, d'autre part, une quantité plus petite

forme des éthers avec les corps aromatiques pour passer à l'état d'éthéro-sulfates alcalins.

Par exemple, l'ester produit par la combinaison de SO^1H^2 avec le phénol :

$\text{SO}^1 \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{H} \end{smallmatrix}$ peut donner deux ordres de sels selon que le métal remplace un seul ou deux atomes d'H.; de même avec l'alcool, on a deux éthers, avec le phénol on aurait, soit le sulfate de phényle qui est simplement un éther $\text{SO}^1 \begin{smallmatrix} \text{C}^6\text{H}^1 \\ \text{C}^6\text{H}^1 \end{smallmatrix}$, soit le sulfate monophénylique $\text{SO}^1 \begin{smallmatrix} \text{H} \\ \text{C}^6\text{H}^1 \end{smallmatrix}$ qui est à la fois éther et acide et qui constitue un acide sulfo-conjugué, l'acide phényl-sulfurique. Si on remplace H. par Na, on a le phényl-sulfate de soude.

La formation des crésyls, indoxyls, sulfates, etc..., est analogue et peut se montrer de la même façon.

Ces dérivés sulfo-conjugués passent donc à l'état de sels alcalins dans l'urine, amenés par la circulation sanguine au filtre rénal. Leur extraction de l'urine est alors relativement facile, de même la synthèse de leurs sels de K. par action du pyrosulfate de K. sur un phénate alcalin.

A première vue, il était logique de penser que le mécanisme de sulfo-conjugaison était une déshydratation obéissant à la loi générale de l'éthérification, puisque somme toute, ce sont des éthers ou des corps présentant une analogie structurale avec les éthers, qui constituent la finalité de ce processus défensif.

Cependant, cette explication ne fut pas admise par Tauber. Ce dernier propose une théorie toute différente.

Pour lui : 1° le S. vient de la cystine ;

2° la conjugaison du phénol avec sa copule sulfurée paraît précéder l'oxydation de cette dernière, car en

introduisant dans l'organisme des grandes quantités de phénols, soit par ingestion, soit par application sur la peau, il a obtenu un effet antitoxique avec les sulfites et non avec les sulfates qui, eux, se sont montrés impuissants à conjuguer l'acide avec les phénols.

Il semble donc que pour arriver aux dérivés éthers de l' SO^4H^2 , le S. se combine d'abord avec le phénol à éliminer, puis il subit des oxydations successives qui l'amènent en fin de compte, à son terme d'excrétion. Ceci est, du reste, d'accord avec les travaux de Maillard sur les destinées du S. colloïdal dans l'organisme.

Nous n'avons pas trouvé d'autres auteurs dont les résultats puissent contredire Tauber et nous sommes forcés de donner notre opinion sur cette question à bibliographie restreinte.

Tout d'abord, l'hypothèse de Baumann est difficile à concevoir pour plusieurs raisons. Comment admettre la production d' SO^4H^2 dans la cellule pour attendre les phénols venus de l'intestin à différents moments de la nutrition. Les sulfates sont plutôt des déchets issus de la désassimilation et le S. emmagasiné dans le foie a d'autres buts que de servir à la fabrication de simples sulfates. Même, si ceux-ci constituent des sulfates doubles de phénol, crésol, indol et de K, pourquoi n'obtiendrait-on pas le sulfate neutre de phényle, corps dans lequel il n'y a plus d'H. acide et que l'on retrouverait dans l'urine.

De plus, ce n'est pas parce que les phénols urinaires possèdent dans leur molécule un radical OH semblable à celui des alcools pour qu'ils doivent nécessairement présenter des réactions chimiques analogues. Si l'H. typique des phénols a les propriétés d'être remplaçable par un métal alcalin, un

résidu carbure ou un radical acide, propriétés à caractère alcoolique, il n'en est pas moins vrai que malgré cela, le rapprochement qui existe aussi avec les alcools tertiaires par certaines propriétés chimiques, les phénols diffèrent des alcools de nombreuses façons, par exemple : leur caractère acide, leur stabilité beaucoup plus grande à l'égard des oxydants et surtout l'action du Cl , Br , NO^3H qui agissent sur les H du noyau aromatique. C'est toujours le noyau qui est attaqué, ainsi l' SO^3H^2 donne des sulfones et non des esters. Il serait vraiment surprenant que l' SO^3H^2 change son plan d'attaque sur le noyau benzénique *in vivo* et ne considère plus sous le même angle les réactions phénoliques présentées par la chimie pure.

Aussi d'après les résultats obtenus par Tauber, nous opterions plutôt pour sa théorie qui explique les faits moins brutalement, ce qui est plus en accord avec la qualité particulière de la micelle vivante de travailler en silence, de rénover son protoplasme par des réactions d'un chimisme formidable sans que l'on puisse s'en douter ou commenter les processus. Et pour satisfaire ce besoin qu'à tout homme au fond de son esprit de vouloir tout expliquer, même si la réalité tangible lui fait défaut pour supporter les bases de ses œuvres fictives, nous avons pensé qu'une « hypothèse dite des thiophénols », établie avec le seul caractère rationnel, rendrait bien compte des faits dans une certaine mesure.

Dans un thiol R. S. H. , le S imprime un caractère acide beaucoup plus marqué à la molécule que ne le ferait l' O . et il ne modifie pas la mobilité de l' H . Ce thiol possède la propriété acide sans en avoir la fonction. D'après la loi générale qui dit que toute substance possédant dans sa molécule un atome d' H . placé au voisinage de groupements électro-néga-

tifs agit comme un acide, nous pouvons faire la remarque suivante : le noyau benzénique, lequel est électro-négatif communiqué à l'H. phénolique la propriété d'être remplaçable par un métal alcalin sous la seule action des alcalis, donc le S, dans un thio-phénol, renforce l'acidité première et si on fait agir des bases sur ce thio-phénol, on obtient de véritables sels.



Il est facile de montrer l'acidité du S. par l'exemple des thiols alcooliques qui sont des acides faibles tandis que les alcools sont des corps neutres.

Ces généralités nécessaires étant exposées, nous allons les adapter au travail intime de la cellule hépatique. Lorsque les phénols arrivent à son contact direct, elle réalise le transport de l'ion S. à la place de l'O. de la molécule phénolique pour aboutir à la production d'un thio-phénol, dont l'acidité doit être combattue immédiatement par des radicaux basiques, qui circulent dans la lymphe des espaces lacunaires ou par les systèmes régulateurs de l'équilibre acido-basique sanguin, telle la réserve alcaline. Le schéma de la réaction peut être l'équation suivante :



Puis, des oxydations de l'ion S. transforment le thio-phénate alcalin, par différents stades au sulfate double conjugué ; l'oxygène nécessaire est fourni par l'oxy-hémoglobine du plasma qui, au niveau des tissus, cède ce gaz et régénère les agents d'oxydation.

Cette théorie, purement hypothétique a l'avantage d'être basée sur les conclusions de Tauber sa faiblesse est l'absence totale d'une expérimentation rigoureuse.

Nous avons, jusqu'alors, considéré le foie comme le prin-

cipal artisan de cette fonction de sulfo-conjugaison : il reste maintenant à le démontrer.

E) PREUVES DE L'ORIGINE HÉPATIQUE DES SULFO-CONJUGUÉS.

Certaines expériences, tentées dans le but de confirmer les présomptions de cette origine hépatique des sulfo-conjugués n'ont pas donné les résultats que l'on attendait d'elles et qui auraient mis fin à l'incertitude dans laquelle on se trouve de ne pouvoir assurer la primauté anti-toxique des poisons intestinaux à l'organe qu'est le foie.

Cependant, si le problème n'est pas résolu d'une façon nettement positive, quelques faits nouveaux, dignes de retenir l'attention, peuvent être notés.

On a trouvé dans le foie plus de phényl-sulfates que dans le sang ; or, si ce dernier transportait beaucoup de ces produits travaillés par un autre organe, vers l'émonctoire renal, on saisirait à un moment donné leur passage en quantité plus importante, la teneur du sang en sulfo-éthers deviendrait supérieure à celle du foie.

Ces méthodes employées, ont porté, soit sur le dosage des sulfo-conjugués dans les organes d'animaux divers, normaux ou intoxiqués par le phénol ; soit en essais de synthèse de ces produits au moyen d'organes extirpés, traversés par une circulation artificielle ou bien broyés.

K. F. Pelkan et G. H. Whipple ont montré que des chiens sur lesquels on pratique une fistule biliaire, la conjugaison des phénols n'est pas troublée, mais par contre si on fait une fistule d'Eck, elle tombe à $\frac{1}{3}$ ou même $\frac{1}{10}$ du taux normal. Si on pratique en plus la ligature de l'artère hépatique, cette conjugaison tombe à 3 ou 5 % de la normale.

Donc, si le foie est exclu, la conjugaison ne se fait plus et de plus, ils ont remarqué que des lésions plus ou moins étendues peuvent la diminuer ou la supprimer complètement.

Ces conclusions récentes sont en complet désaccord avec celles de Fritz Lade (1912). Pour élucider le lieu de formation des sulfo-éthers, il étudie l'excrétion d'acides conjugués chez des chiens, avant et après la fistule d'Eck ; sur un animal, il constate que l'excrétion atteint 0,016 % de l'excrétion totale du S. avant l'opération et 0,010 après. Sur un autre 0,023 avant et 0,029 après. Il conclut que le foie n'est pour rien dans la formation de ces corps ; il prétend même que l'administration quotidienne d'une certaine quantité de lysol ne modifie pas sensiblement leur taux d'excrétion avant et après l'opération et il ajoute que l'intoxication par le P. qui amène une dégénérescence graisseuse et une insuffisance fonctionnelle rapide du foie ne modifie pas du tout la production des dérivés conjugués.

Mais il est permis de douter de la précision apportée à ses méthodes de dosage, et de plus son dernier argument laisse une place à la critique. Si cliniquement, il y a insuffisance hépatique par intoxication du P. déterminant une dégénérescence graisseuse profonde, cela ne veut pas dire que le foie ne peut plus manipuler la faible proportion de phénols à éliminer.

L'atteinte du P. n'a pas été telle qu'elle supprime d'emblée toutes les fonctions du foie, l'insuffisance fonctionnelle ne peut être subitement totale, sinon ce serait une mort presque foudroyante ; on la remarque surtout à propos de substances qui, normalement sont travaillées dans une proportion notoire. Le foie malade fonctionne moins, mais ses cellules ou tout au moins certaines cellules sont encore capables

d'un petit rendement qui suffit à transformer la quantité relativement minime de phénols, issus de l'intestin.

Quant à l'indol, on nous objectera qu'il n'est pas possible d'admettre une analogie de formation entre l'éther de phénol et celui de l'indol, puisque ce dernier ne possède pas l'oxhydrile OH. Il doit subir une oxydation, alors que ce processus fait défaut pour le phénol. Mais des expériences faites pour trouver le rôle de l'organe qui préside à la formation des chromogènes indoxyliques de l'urine aux dépens de l'indol, ont prouvé que chez la grenouille, l'éther sulfurique de l'indol prend naissance dans le foie (Hervieux).

Donc, voici déjà un argument en faveur du foie que nous ajoutons à la liste suivante : Nous avons vu que le parenchyme hépatique est un centre d'oxydation du S, alors que les glandes surrénales possèdent une réserve de S. qui est neutre. Il manufacture du S. cystéinique ; enfin, la thiopexie, la thiooxydation militent en faveur de la sulfo-conjugaison. D'après Labbé et Vitry, la bile renferme constamment des sulfo-éthers et leur quantité passée en un jour dans l'intestin par la voie biliaire atteint les chiffres trouvés dans l'urine. Pour eux, ils passent d'abord par la bile, puis dans l'intestin et l'absorption les amène au rein.

Munk, Hammarsten, Brand, ont constaté aussi dans la bile la présence de sulfo-éthers, identiques aux conjugués de l'urine.

Evidemment, tout ceci ne constitue pas une démonstration péremptoire, mais elle suffit toutefois à incliner notre esprit vers le siège hépatique de la sulfo-conjugaison et nous n'irons pas, dans cette question toujours controversée, jusqu'à prétendre comme certains, qu'il faut renoncer à cette

conception sans qu'on puisse préciser le lieu exact de cette opération.

Aussi, il nous semble que le petit groupe de faits que nous avons réunis permet d'attribuer au foie le rôle principal dans la formation des sulfo-conjugués. Si pour certaines causes, il est gêné pour copuler le S. aux résidus toxiques, d'autres organes contenant cet élément peuvent intervenir par suite de la corrélation fonctionnelle qui existe à tous les étages de la vie organique ; rien ne donne le moyen, même les plus fines méthodes histo-anatomiques de déceler l'aptitude d'une cellule à une fonction déterminée. Quand l'être vivant lutte contre un déséquilibre quelconque qui vient troubler l'harmonie de ses humeurs, ce sont tous ses tissus qui se coordonnent en vue d'assurer la suprématie de la vie sur la cause morbide ; c'est pourquoi, dans cet ordre d'idées, il est difficile d'assurer à tel organe le monopole intégral de telle ou telle fonction.

CHAPITRE III

Glycurono-Conjugaison

La glycurono-conjugaison constitue le deuxième mode mis à la disposition de l'organisme pour assurer l'élimination facile de ses phénols lorsque la quantité de S. n'est plus suffisante pour fournir l' SO^1H^2 destiné à l'éthérification. A vrai dire, on ne connaît pas très bien le rapport qui existe entre les deux fonctions et l'on ne peut dire pourquoi dans certains cas, les corps phénoliques empruntent l'une ou l'autre voie d'élimination.

Mais il semble que la conjugaison glycuronique n'est qu'un moyen accessoire, utilisé seulement lors d'une augmentation notable des produits à excréter. Ainsi normalement, il n'existe pas dans l'urine du cheval de composés indoxyl-glycuroniques (Porcher et Hervieux) et dans les cas d'empoisonnements graves par le phénol, il y a excrétion de grosses quantités d'acide glycuronique et tout l' SO^4H^2 est excrété à l'état de sulfo-conjugués, jusqu'à disparition même du S. des sulfates (Tollens). Et ce qui augmente encore la valeur de cette idée, c'est le caractère très général de la fonction de glycurono-conjugaison : son activité chimique dépasse les limites imposées à la première fonction pour atteindre un grand nombre de corps, appartenant à des catégories diverses, qui ont besoin de l'acide glycur. en vue de leur passage par le rein et on conçoit qu'elle ne peut apporter à la transforma-

tion phénolique qu'une très petite part d'intervention et qu'elle peut servir à parer à la défaillance du S.

A) ORIGINES DE L'ACIDE GLYCURONIQUE.

Nous envisageons tout d'abord l'origine du glycose en raison du fait que c'est lui qui est le point de départ de cet acide.

Le glycogène, corps entrant dans le groupe des saccharo-colloïdes, de poids moléculaire inconnu, est l'hydrate de carbone, mis en réserve par l'organisme pour être transformé en glycose au fur et à mesure des besoins. Le mystère qui entoure la synthèse du glycogène à partir du glycose n'est pas encore percé, peut-être s'agit-il d'une simple déshydratation, mais l'organe dans lequel s'accumule principalement le glycogène, c'est-à-dire le foie paraît transformer tous les sucres en glycose avant de les emmagasiner dans le complexe colloïdale de la cellule, puisque le glycogène donne toujours par hydrolyse le même hexose. L'opération qui détruit le glycogène pour donner du glycose est connue, c'est l'œuvre d'une diastase hépatique.

Tous les hydrates de carbone contenus dans les aliments : alcools polyatomiques, aldoses, cétooses, sucres hydrolysables, polysaccharides condensés, après le travail digestif qui les rend assimilables en leur donnant une configuration stéréochimique commandée par la nécessité impérieuse de ne vouloir accepter *in vivo* que certaines formes de sucres — (glucose, levulose et galactose), directement assimilables et utilisés d'une manière indifférente par l'organisme —, vont être réduit à l'état glycogénique.

Une autre source est l'intervention des protides dans le métabolisme hydrocarboné. Expérimentalement, on a cons-

taté qu'une ration formée uniquement de viande, produit du glycogène; de plus, la dérivation de la molécule d'albumine en glycogène paraît chimiquement possible et elle constitue même un moyen de protéger la partie carbonée d'un protéique de la désassimilation hâtive créée par la présence de l'Az que la loi de l'équilibre azoté surveille toujours. Les acides aminés, non utilisés par les tissus pour la formation ou la reconstitution de leurs albumines spécifiques sont manufacturés par le foie qui opère leur dégradation par désamination et formation de l'acide α cétonique correspondant. Pour certains d'entre eux [le glycofolle, l'alanine, les acides aspartique et glutamique, la proline, l'arginine et peut-être la cystine et la sérine (Ringer et G. Luck)], la formation de glucose est le dernier stade.

D'autre part, l'organisme possède du sucre faisant partie intégrante du protoplasme. On trouve, en effet, à côté du sucre libre, déversé dans la circulation par l'activité hépatique, une certaine quantité de glycose combiné aux albuminoïdes du sang ou du protoplasma des cellules et qui porte le nom de sucre protéidique (Bierry, Rathery, Rane, Mme Raudouin).

Nous verrons plus loin, l'utilité d'avoir montré les diverses sources par lesquelles le glycose prend naissance ou d'où il peut dériver, surtout lorsque nous parlerons du lieu de formation de l'acide glycuronique.

L'acide glycuronique est un acide aldéhyde qui dérive du glycose par la substitution d'une fonction acide COOH à la fonction alcool primaire CH^2OH du sucre. Les deux formules de constitution le montrent clairement.

$\text{CHO (CHOH)}^4 \text{CH}^2\text{OH}$ glycose.

$\text{CHO (CHOH)}^4 \text{COOH}$ ac. glycuronique.

il fait partie de la série dont l'acide glyoxylique est le premier terme $\text{CO}^2 \text{H} - \text{CHO}$.

De prime abord, il semble que ce soit très simple de passer d'un corps à l'autre, en oxydant le chaînon alcoolique terminal CH^2OH et le glucose est transformé; cette évolution est impossible parce que la molécule de glycose renferme une fonction aldéhydique, laquelle est très oxydable, beaucoup plus que la fonction alcool. Aussi, l'action d'un agent oxydant portera sur le chaînon CHO pour donner l'acide glyconique $\text{COOH}(\text{CHOH})^4 \text{CH}^2\text{OH}$, puis si on continue de le faire agir, on arrive à l'acide saccharique $\text{COOH}(\text{CHOH})^4 \text{COOH}$ et pour obtenir l'a. glycuronique, il faudrait pratiquer une réduction de la première fonction acide, ce qui semble peu vraisemblable.

Donc, théoriquement, nous pouvons déjà dire que l'ac. glycuronique ne se forme pas par oxydation directe du glycose.

D'ailleurs, des expériences, faites par C. Paderi pour éclairer ce processus chimique, démontrent que ces deux acides n'ont rien à voir avec la production d'ac. glycuronique.

Une bouillie de foie additionnée d'ac. gluconique donne, après un séjour de dix heures à 38° davantage de glycose qu'une bouillie simple de foie. Cette différence doit être attribuée à l'acide gluconique donnant du glycose par réduction : il n'est pas non plus décomposé *in vitro* par le sang, ni par l'extrait de pancréas, mais il est réduit par le foie et non oxydé.

L'administration de cet acide au chien et au lapin, par voie stomacale ou par voie sous-cutanée détermine des effets d'irritation locale et une partie est retenue par l'organisme, une autre est éliminée sans modifications. La partie retenue,

plus grande si l'administration a été par voie stomacale, ne se transforme pas en acide saccharique, ni en acide oxalique, mais en glucose. Ainsi des lapins à jeûn, recevant de l'ac. gluconique éprouvent une augmentation du glycogène hépatique qui ne peut provenir que de cet acide. Donc, ce dernier en traversant l'organisme n'est pas oxydé, mais il est réduit et transformé en glucose. Il ne se trouve pas normalement dans les tissus, même après un repas riche en hydrates de carbone, il ne peut provenir de l'oxydation du glucose.

Quant à l'acide saccharique, il n'entre pas dans la genèse de l'ac. glycuronique, car si on fait ingérer cet ac. saccharique à des lapins, on ne trouve dans l'urine aucune trace de substances réductrices. Il est à peu près éliminé tel quel, une partie cependant est retenue et subit des modifications qui permettent une légère utilisation.

Et parmi les acides hydrocarbonés provenant de l'oxydation du glucose, seul l'acide glycuronique se forme dans l'organisme à l'occasion des combinaisons déterminées par l'introduction ou la naissance de corps plus ou moins toxiques qui modifient la composition des liquides dans lesquels plongent les éléments anatomiques. Mais aucun des trois acides sus-nommés ne paraît présenter d'intérêt pour les tissus, puisque ceux-ci les rejettent en presque totalité; ils ne sauraient constituer des stades par lesquels passerait le glucose au cours de ses métamorphoses dans l'organisme. Même l'acide glycuronique n'est pas une étape régulière de la dégradation du glucose; introduit *in vivo*, il ne prend aucune part aux processus de synthèse qui aboutissent à la formation des acides glycuroniques combinés. Les produits élaborés par assemblage glycuronique, qui passent dans l'urine ne proviennent pas de l'union directe de cet acide préformé avec

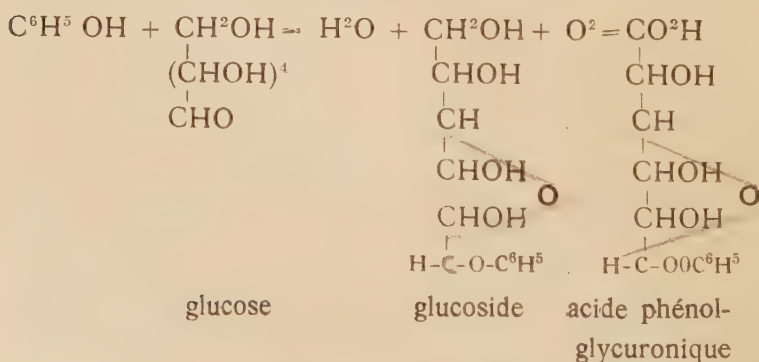
des substances spéciales choisies pour l'expérience, comme le camphre ou le chloral. (C. Paderi). Ainsi l'acide glycuronique passe dans l'organisme sans pouvoir lui servir.

De plus, il y est rencontré uniquement à l'état conjugué, c'est-à-dire uni à une autre substance ; de nombreuses recherches ont établi qu'il ne se trouve pas à l'état libre. Or, tout corps qui n'a pas été trouvé à l'état de liberté ne peut représenter un produit de dégradation régulière, laquelle serait ici l'oxydation directe du glycose. Cela nous autorise à croire que cet acide glycuronique est formé seulement dans la mesure des demandes en vue de la copulation antitoxique. Et la question se réduit à la proposition suivante : s'il existe des corps qui nécessitent une combinaison pour être rejetés hors l'organisme, le glycose intervient par l'acide glycuronique à qui il donne naissance. Cet acide s'unit avec ces corps pour donner des composés glycuroniques hypotoxiques et facile à éliminer, caractères génériques de la défense contre les poisons.

Présence des conjugués glycuroniques. — L'acide glycuronique existe dans le sang (Bernier), dans des organes tels que le pancréas, le foie, la rate, les testicules, la mamelle et même dans les muscles, dans le liquide céphalo-rachidien. La présence dans la bile et les fèces est contestée par Schmid qui prétend qu'il est confondu avec des pentoses. C'est surtout dans les urines que les recherches ont été le plus poussées ; dans l'urine normale, d'après Mayer, Neuberg et Hervieux, le taux serait de 0 gr. 04 par litre, sous forme de composés avec le phénol, indol, scatol et autres poisons endogènes ou exogènes, tels que les médicaments, camphre, chloral, à l'état de glycuronates.

B) MODES DE FORMATION DES CONJUGUÉS GLYCURONIQUES:

Il est des corps qui ont la propriété de s'unir avec le glucose pour former des glucosides, lesquels se dédoublent par voie d'hydrolyse, sous l'influence des acides ou de certains enzymes, en donnant un ou des sucres aldosiques ou céto-siques et un composé de fonction variable : alcool, aldéhyde, acide, phénol... En somme, ce sont des éthers oxydes qui dérivent d'un sucre réducteur dont la fonction aldéhyde a pris la forme glycolique. La copulation de ces corps, sous une certaine forme et dans des circonstances bien déterminées, a pour résultat de bloquer le chaînon aldéhydique CHO et de permettre une oxydation du chaînon alcoolique resté libre. Voici en quelques mots, la gènèse d'un acide glycuronique conjugué : conjugaison par aldolisation, oxydation du complexe qui est une glucoside, formation de l'acide conjugué. Donc, il y a deux stades pour expliquer le mécanisme intime de ces composés, mais l'union ne peut se faire qu'aux dépens d'un oxydryle OH alcoolique ou phénolique préexistant ou ayant pris naissance par une oxydation ou une réduction préalable.



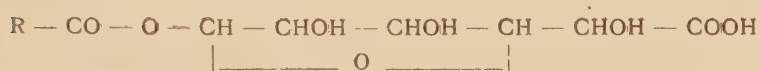
Nombreux sont les corps capables de s'unir ainsi au

glycose, directement ou après une hydroxylation, alcools de la série aliphatique, aromatique, aldéhydes et oxyaldéhydes, cétones et oxycétones, certains hydrocarbures et amines aromatiques, hydrocarbures et alcools terpéniques, indols, morphine, phloridzine, etc...

Toutes ces substances s'unissent avec le groupe alcoolique β du sucre ou de l'acide glycuronique suivant la formule générale :



Un deuxième mode de copulation est représenté par la formule :



exemple de l'acide benzoïque qui formera l'acide benzoyl-glycuronique.

Le fait que les diastases des glucosides les dédoublent en leurs constituants, démontre bien la nature glycosidique de ces composés; ainsi l'acide phénol-glycuronique est hydrolysé par l'émulsine comme les glucosides β , d'autres le sont par l'invertine ou sucrase qui agit sur les glucosides α .

L'hydrolyse par les acides étendus brise la conjugaison en mettant en liberté l'acide glycuronique et l'alcool ou phénol qui est combiné.

Ces conjugués sont solubles dans l'eau et leurs solutions sont lévogyres, mais après hydrolyse, elles deviennent dextrogyres, par suite de la liberté de l'acide glycuronique qui lui est dextrogyre. Ainsi l'hydrolyse amène une modification des propriétés physiques, elle change la déviation du plan de polarisation; la putréfaction de l'urine dont les fer-

ments bactériens, en rompant la conjugaison, agissent de même, permet la constatation de cette propriété.

En général, ils ne réduisent le Felhing qu'après avoir été dédoublés par hydrolyse, ce qui montre encore que la propriété réductrice appartenant à l'acide glyc. n'apparaît que lorsque la fonction aldéhyde est enfin libérée. Et si l'urine des herbivores, renfermant en abondance ces composés, possède une action réductrice, il faut admettre qu'elle est due aux corps combinés qui comportent dans leur molécule une partie réductrice ou bien qu'il existe d'autres composés que ceux à constitution glycosidique.

L'acide glycuronique est soluble dans l'eau, insoluble dans l'alcool. Il est dextrogyre et il réduit la liqueur de Felhing, il ne fermente pas par la levure de bière, mais les bactéries de la putréfaction le transforme par perte de CO^2 en un pentose, le xylose. Ce serait donc du xylose carboxylé. chauffé avec l' HCl , il donne le furfurol, propriété des sucres en C^5 . Les oxydants, comme le brome le transforme en acide saccharique. Le sous-acétate de plomb ammoniacal le précipite dans ses solutions, alors que l'azotate mercurique, l'acétate neutre de plomb sont sans effet. Avec le phénylhydrazine, il donne la phényl-glycurosazone.

Toutes ces notions qui paraissent peut-être superflues, sont néanmoins nécessaires pour bien comprendre la glycuronurie et toutes les techniques qui s'y rattachent.

C) LIEU DE FORMATION.

Les phénomènes biologiques affectent une résistance opiniâtre à ne pas laisser soulever le voile qui couvre leurs secrets. Malgré les nombreuses recherches qui ont porté sur l'endroit de formation de l'acide glycuronique, on ne sait

pas encore quel est l'organe à qui appartient cette fonction antitoxique. Pour Embden, en 1902, c'était le foie, pour d'autres une lésion du foie qui entraîne la mort en quelques jours n'empêche pas la conjugaison du camphre ou du chloral avec l'acide glycuronique. Et même Pohl prétend que la formation de cet acide ne relève pas d'un mécanisme identique pour tous les conjugués, comme preuve à l'appui, il cite le cas d'une lésion hépatique, déterminée par l'administration d'éthylène diamine qui amène une conjugaison très variable suivant la nature des différents composés.

Avec Roger, tend à s'affirmer la thèse de l'origine hépatique. Selon lui, la production d'acide glycuronique est subordonnée au fonctionnement parfait de la cellule du foie, on peut s'en rendre compte en faisant ingérer un corps glycurono-formateur, tel que le camphre.

Si la cellule est incapable de donner à cette substance la structure nécessaire pour s'éliminer, l'acide sera absent de l'urine, alors que chez l'homme normal, cette épreuve provoque une décharge urinaire très intense de cet acide. Dans la cirrhose atrophique, ou par suite de l'amoindrissement cellulaire, il y a insuffisance fonctionnelle, on peut suivre par l'analyse des urines l'évolution de l'activité hépatique. On constate par contre une glycuronurie plus forte dans l'ictère par rétention, mais cela s'explique par l'absence de bile qui ne vient plus exercer son action antiseptique dans l'intestin : l'acide glycuronique est alors fabriqué en abondance afin de neutraliser tous les produits issus de la putréfaction qui n'est plus surveillée par les acides biliaires. C'est le glycogène qui est l'élément de base de ce pouvoir neutralisateur, on comprend alors sans peine pourquoi Roger a voulu faire du parenchyme hépatique le lieu de production des conjugués gly-

curoniques, donnée qui a eu pour conséquence d'orienter leur recherche dans l'urine dans le but de fournir des indications au pronostic.

Destrée et Van Dooren attribuent au foie une fonction glycuronique, mais lors d'hépatite, la fabrication de l'acide serait troublée et dans l'urine sa mise en évidence montrerait l'altération de l'acide qui change les résultats des réactions employées. En somme avec un foie malade, on aurait un acide anormal.

Un argument invoqué par les partisans de l'origine hépatique est le rapport qui semble lier la glycuronurie et la glycogénie. Le foie qui emmagasine le glycose, d'où dérive l'acide glycuronique doit jouer le rôle principal dans la combinaison des produits hypotoxiques car, quand la réserve en glucose baisse, la glycuronurie diminue. C'est ainsi que chez les individus soumis au jeûne, après quarante-huit heures d'inanition, on doit avoir une réaction nulle dans leur urine, car non seulement la diète empêche l'apport de sucre, mais elle abaisse aussi la production putréfactive des corps qui nécessitent cette conjugaison et Roger obtient le test d'un bon fonctionnement hépatique par une réaction positive, en donnant du camphre (0 gr. 5) ou du salol, naphtol dans des aliments féculents ou sucrés, le foie est en mesure alors de prouver l'intégrité de sa fonction glycuronique par une excrétion urinaire de composés conjugués si l'activité cellulaire n'est pas l'objet d'un processus morbide.

Benech a voulu vérifier si le sucre était capable d'amener des reprises dans l'élimination de l'acide glycuronique et en particulier de renforcer cette élimination. En se basant sur ce fait que l'alimentation insuffisante ralentit le cours d'excrétion de l'acide, il a recherché sa quantité chez des sujets

soumis à un régime hydrique ou lacto-végétarien. Quand on donnait 200 à 300 gr. de sucre par jour on relevait brusquement le taux de l'acide glycuronique dans une proportion qui semble démontrer une relation existant entre l'ingestion de glycose et la fonction de glycurono-conjugaison et un certain rapport entre l'acide et la fonction glycogénique du foie.

Mais alors comment expliquer la présence de l'acide glycuronique dans l'urine du diabétique dont le foie a perdu sa propriété d'arrêt vis-à-vis du glycose ?

De plus la thèse qui accorde au foie l'exclusivité de la production de cet acide et qui veut voir une réaction négative lors d'insuffisance fonctionnelle traduisant une lésion anatomique est nettement combattue par ce fait capital : Il est toujours possible de mettre en évidence dans l'urine les composés conjugués, quel que soit l'état du parenchyme hépatique, quel que soit l'étiologie de l'affection hépatique.

Au début de nos recherches, empreint de cette idée que la glycuronurie constituerait un excellent moyen pour étayer un pronostic d'une affection du foie, nous étions quelque peu déconcertés lorsque l'urine des chiens, atteints d'affections hépatiques diverses, nous permettait de constater la présence d'acide glycuronique même jusqu'à l'heure de la mort.

Néanmoins, nous avons poursuivi l'étude de cette question, surtout après avoir eu connaissance des travaux de Brulé, Garban, Amer.

Nous avons vu aussi que le jeûne empêche la production de cet acide et chez des chiens malades qui présentaient de l'inappétence, l'administration sous-cutanée d'un corps glycurono-formateur, détermine une élimination très nette de composés glycuroniques.

Nous nous sommes servis, en particulier, d'huile cam-

phrée au quart, substance qui se résorbe assez vite chez le chien.

Donc, sans nier au foie une part dans la production de l'acide glycuronique, nous pensons que cet organe n'intervient pas seul pour soutenir cette lutte antitoxique particulière et que, lors de lésions importantes entraînant une insuffisance hépatique fonctionnelle, l'organisme possède d'autres tissus capables de réaliser la création des composés conjugués en même temps que le foie. La fixation de sucre sous forme de glycogène peut être faite par les muscles, par des organes qui possèdent alors un moyen de défense et même une expérience de Quick tend à montrer que l'acide glycuronique lui-même peut prendre naissance dans les tissus aussi bien que dans le foie.

Chez un chien, après ingestion de Bornéol ou de benzoate de soude, la production d'acide glycuronique s'accompagne d'une légère augmentation de l'Az urinaire, même si le régime est suffisamment riche en hydrates de carbone. Après le jeûne, l'ingestion de glucose, en même temps que le benzoate n'empêche pas l'augmentation du métabolisme de l'Az. Il semble donc, que l'acide glycuronique dérive plutôt du glycogène et des amino-acides glycogéniques que du glucose.

A notre sens, la glycurono-conjugaison est bien sous la dépendance d'un radical hydrocarboné et elle est d'autant plus l'œuvre de différents tissus qu'on trouve ses composés dispersés en certains endroits de l'organisme. Quoiqu'il en soit, sa valeur antitoxique, de premier ordre, ne peut être contestée.

Chronologie de l'élimination glycuronique. — Chez le chien normal, l'urine des vingt-quatre heures contient toujours de l'acide glycuronique, en plus ou moins grande quan-

tité suivant le régime alimentaire ; c'est ainsi que le régime lacté diminuant la production de substances capables de se conjuguer avec le glycose, donne une réaction faible. Le jeûne agit de même ; l'organisme brûle ses réserves hydrocarbonées et la réaction est négative. Aussi chez un chien hépatique qui présente de l'anorexie, il ne faudrait pas conclure que l'absence de composés conjugués urinaires est due à un mauvais fonctionnement du foie. Il ne faut pas non plus juger l'urine d'une prise partielle, qui souvent a une réaction nulle, parce qu'il existe des variations dans la décharge urinaire. L'urine de la nuit contient toujours des conjugués glycuroniques, alors que celle de la matinée souvent, n'en possède point.

CHAPITRE IV

De l'Indoxyle

A) GÉNÉRALITÉS.

Il est un dérivé conjugué que nous avons plus particulièrement étudié dans le courant de cette année afin d'obtenir des renseignements utiles au point de vue clinique, c'est l'indoxyle. Nous ne pouvons nous étendre sur cette question sans augmenter dans une grande proportion le cadre de notre travail; toutefois, nous allons exposer, en un bref résumé l'état actuel des connaissances cliniques qui se rapportent à ce corps.

Tout d'abord quelques considérations générales sur l'indol, le scatol et les méthodes employées pour déceler leurs chromogènes urinaires.

L'indol, résultant de l'accolement du noyau benzénique et du noyau pyrrol, est un phéno-pyrrol qui peut donner de nombreux dérivés parmi lesquels nous citerons un dérivé non oxygéné, le scatol ou β méthyl-indol et un dérivé oxygéné, l'indoxyle ou phénol pyrrolique ou hydroxy-3-indol, dont la chimio-physiologie est des plus intéressantes.

Le scatol se trouve aussi dans les fèces (Brieger) et il prend naissance dans les mêmes conditions que l'indol sans que l'on sache dans quelle proportion.

Dans ses combinaisons, l'indoxyle réagit souvent sous

la forme tantomère, non isolable donc, le pseudo-indoxyle $C^6H^4 < \begin{smallmatrix} CO \\ NH \end{smallmatrix} > CH^2$ auquel Baeyer assume une fonction cétonique qui, en présence des aldéhydes, cétones, acides aldéhydes et cétones, donne après élimination d'une molécule H^2O des produits de condensation dont le nom générique est représenté par les indogénides. Ces indogénides peuvent encore être conçus comme dérivant du résidu bivalent provenant du pseudo-indoxyle $C^6H^4 \begin{smallmatrix} CO \\ NH \end{smallmatrix} C$ — résidu appelé indogène.

Que l'indol ait une origine intestinale ou qu'il soit administré per os, il s'élimine par l'urine, après transformation organique, sous forme de conjugués, éther sulfurique ou indican, dérivé glycuronique.

Les méthodes employées pour déceler les chromogènes indoxyliques sont toutes basées sur les propriétés que possède l'indoxyle de fournir soit du bleu d'indigo, soit des indogénides (de l'isatine ou du furfurol). L'indoxyle est mis en liberté de ses conjugués par l'action de l'Hel fort.

La transformation d'indoxyle en indigotine est réalisée par un agent d'oxydation. Il est nécessaire de faire un choix judicieux de cet oxydant, car s'il agit trop violemment, l'oxydation dépasse le stade indigo pour aller jusqu'à l'isatine qui elle, est incolore. De plus, le dosage de l'indigo formé, ne donne pas un résultat exact. La méthode des indogénides ne présente pas ces inconvénients.

Si l'oxydant est manié maladroitement, il attaque une partie de l'indoxyle libéré et il détruit l'indigo qui se forme et comme ce dernier est à l'état naissant, il est donc très sensible.

Un autre reproche que l'on peut faire aux nombreux

procédés de la méthode aux oxydants est le suivant : on obtient toujours un mélange de bleu et de rouge indigo, mélange d'indigotine et d'indirubine. Il semble que l'indoxyle libre grâce à l'action de HCl est capable de fournir indifféremment du bleu ou du rouge, les proportions de ces deux couleurs doivent dépendre des conditions dans lesquelles on opère, sans qu'il y ait transformation d'une couleur ou l'autre. Pour Maillard cependant, une couleur se transforme en une autre.

Hervieux a montré qu'en évitant le contact prolongé de l'acide et de l'indigo bleu urinaire, on échappe aux conditions nécessaires à la formation du rouge indigo.

B) TECHNIQUES.

Au mélange à volumes égaux, d'urine et d'HCl, on ajoute autant de gouttes d'H² O² (commerciale à 10-12 volumes, diluée de dix fois son volume d'eau) que de centicubes d'urine, puis on agite avec du chloroforme qui dissout la matière colorante et se teinte en bleu.

Maillard se sert de l'oxygène de l'air, mais la transformation indigotique est très lente et le chloroforme est plutôt rouge violacé parce qu'il se forme au début surtout de l'indigotine et à la fin de l'indirubine.

La réaction de formation de l'indogénide de furfurol est aussi très simple : il suffit d'ajouter à l'urine un peu d'aldéhyde pyromucique (furfurol), soit pure, soit en solution aqueuse ou alcoolique et un volume d'HCl égal au volume de l'urine.¹ Rapidement, le mélange prend une teinte jaune d'or et le produit de la combinaison de l'indoxyle avec le furfurol (indogénide) passe dans les divers dissolvants non miscibles avec le liquide et notamment dans la benzine avec une superbe fluorescence verte.

Telles sont les techniques dont nous nous sommes servis et qui nous semble très pratiques.

Pour le scatol, éliminé par l'urine sous forme d'un chromogène à constitution encore mal établie, on le recherche au moyen de l'HCl fort qui donne une coloration rouge, non soluble dans le chloroforme, mais soluble facilement dans l'alcool amylique.

Si on désire séparer les deux couleurs obtenues par la méthode des oxydants, on se base sur la solubilité du rouge et l'insolubilité du bleu dans l'éther.

Nous n'entrerons pas dans la discussion de savoir si la substance bleue extraite par le CHCl_3 de l'urine acidifiée ne serait pas identique à l'indigotine cristallisée on a l'indigotine urinaire ayant déjà passé par la forme solide (Maillard, Hervieux).

De tout ceci, il résulte qu'il est relativement facile de montrer l'existence de chromogènes urinaires, indican ou indoxylsulfate de potassium, chromogène indigurique ou dérivé glycuronique, chromogène scatoxylique. L'intensité plus ou moins grande de la réaction indique la teneur relative de l'urine en ces chromogènes.

C) SÉMIOLOGIE DE L'INDOXYLE.

Sous le nom d'indoxyle, on groupe l'ensemble des divers corps indigènes de l'urine, en réservant au terme indican, l'appellation du sulfo-éther.

Actuellement, il est impossible de faire dépendre d'un état pathologique l'hyper-indoxylurie parce qu'on ne peut désigner une limite exacte à partir de laquelle, l'indoxylurie devient hyper.

On constate, à l'état normal, chez l'homme et chez les

animaux, la présence constante de l'indoxyle dans l'urine, indoxyle dont le taux varie d'une façon considérable, d'un jour à l'autre et qui paraît sous la dépendance de la nature des aliments entrant dans la ration. Nous avons vu qu'il se forme au dépens d'une alimentation surtout carnée renfermant le groupe générateur tryptophane, grâce aux digestions microbiennes. L'indol apparaît avant le phénol, et déjà dans les parties postérieures du grêle, tandis que le phénol, corps moins complexe, exigeant une désintégration très notable, ne se forme que dans le gros intestin.

Le taux de l'indoxyle est variable suivant la qualité de la flore intestinale, suivant l'alimentation.

Ce corps semble bien être un produit du péristaltisme intestinal et de la flore bactérienne. Nous avons donné plus haut les preuves de son origine normale intestinale.

Cependant, certains auteurs ont voulu reconnaître une signification à l'indoxyle urinaire, c'est ainsi que Gilbert et Weil, ayant observé l'indoxylurie dans la stéatose du foie, la cirrhose et le cancer de cet organe, en ont fait un signe d'insuffisance hépatique; signe qu'ils prétendent précoce et parfois isolé.

Pour le mettre en évidence, ils ont proposé l'épreuve de l'indoxylurie expérimentale en partant de ce principe qu'un sujet normal mis au préalable au régime lacté, ingérant un mmgr. d'indol fournit une urine normale, alors qu'un malade atteint d'insuffisance hépatique présente de l'indoxylurie dans les mêmes conditions.

Les objections se sont élevées nombreuses, car cette épreuve nécessite une absorption intestinale qui peut varier en intensité et en rapidité suivant l'état de la muqueuse, suivant la marche péristaltique.

De plus, pour l'homme, une dose de deux mmgr. donne de l'indoxylurie chez un sujet sain. La différence entre le taux normalement supporté et celui l'un hépatique est vraiment minime, difficile à apprécier puisqu'elle est fonction de la physiologie propre d'un individu. Chez les animaux, cette marge serait encore plus variable.

Et si on ajoute qu'elle s'observe au cours d'une série d'affections dans lesquelles le foie n'est pas du tout en cause, on ne peut accorder qu'une valeur relative à l'indoxylurie comme signe d'insuffisance hépatique.

Cependant, nous avons remarqué que nombreux sont les chiens hépatiques qui présentent une indoxylurie assez importante et lors de la réaction de Gmelin, un signe que nous avons retenu comme étant très souvent positif est le suivant : Au niveau de la surface de contact, entre l'urine et l' NO^3H , il se forme un anneau noir qui gêne la visibilité des anneaux colorés indiquant la présence de pigments biliaires dans l'urine, si on agite le tube à essai dans le but de mélanger les deux liquides, on constate lorsque le mélange est réalisé, que ce dernier prend une coloration foncée, presque noire. Dans ce cas, il est fort probable qu'en dehors des pigments biliaires, décelables par la réaction de Grimbert, il existe une notable indoxylurie. Et nous pensons que chez ces hépatiques, cette dernière est due aux perturbations des diverses fonctions du foie, en particulier, de la fonction biliaire.

Nous avons recherché l'hyperindoxylurie dans de nombreux cas pathologiques chez le chien, sans grand succès ; tout de même, on la constate dans quelques maladies qu'il est intéressant de signaler.

Pour qu'il y ait indoxylurie, il faut une stagnation dans

l'intestin grêle (Jaffé, Hennige, Sénator, Leubé, von Jaksch).

Jaffé, Ellinger et Prutz ont montré qu'une stase dans le grêle augmente l'indican urinaire alors qu'une stase dans le gros intestin n'a aucune influence. Si cette dernière amène une excrétion abondante d'indoxyle, on peut assurer qu'elle s'est compliquée d'une stase du grêle. Enfin, la stase du duodénum et de la partie antérieure du grêle n'intervient pas dans la production des corps indogènes.

Chez les herbivores, le lieu de formation de l'indol est surtout le cæcum et le côlon parce que c'est là que la putréfaction des substances azotées est le plus intense; le maximum de l'indoxylurie n'est atteint qu'au bout d'un certain temps qui amène la stase du grêle.

Dans la péritonite diffuse, la séreuse enflammée détermine une parésie de la musculuse intestinale sous-jacente, parésie qui est une des conditions présidant à une excrétion importante d'indoxyle. Dans les obstructions intestinales, la stase de tout l'intestin annihile sa défense et la flore s'enrichit des microbes producteurs d'indol.

L'hyperindoxylurie consécutive à ces cas est facile à dépister. On peut qualifier l'urine de caractéristique : elle est trouble, de couleur brune, très dense 1040 à 1060; si on mesure le Ph, la réaction est acide, son odeur très forte, repoussante même ne peut se définir qu'en disant : odeur de l'espèce canine poussée à un très haut degré. Si on pratique la réaction de Gmelin, l' NO^3H forme un anneau noir à la limite de séparation de l'acide et de l'urine et peu à peu, même sans qu'on remue le tube à essais, l'urine change de couleur, foncée devient presque noire. La recherche de l'indoxyle par la méthode des oxydants donne un chloroforme d'une teinte

bleue tellement foncée qu'il est parfois difficile de le délimiter par rapport au liquide supérieur, lequel grâce à l'acide est fort sombre.

On note à l'autopsie, dans les obstructions intestinales, une distension plus ou moins accentuée des anses sus-jacentes au point d'obturation, remplies d'un liquide toxique, brunâtre. Souvent, il y a de la nécrose de l'intestin qui se manifeste par des taches d'aspect noirâtre pouvant aboutir à la perforation et par suite à la péritonite qui vient hâter la mort. Le foie est congestionné et présente parfois des îlots de dégénérescence surtout lorsque l'obstruction, siégeant à la fin du tube intestinal permet une survie plus longue. Sur une coupe du rein, on voit de la glomérulite légère, qui explique l'élévation du taux de l'urée sanguine.

Nous trouvons une certaine indoxylurie que l'on peut apprécier simplement par l'intensité de la réaction, sans qu'on ait besoin de faire le dosage. Chaque fois que la défense de l'intestin se ralentit, que les fonctions digestives s'opèrent mal ou que la flore intestinale comporte de nombreux microbes indogènes, en particulier, lors de stases.

D'autre part, étant donné que la production de l'indol est sous la dépendance d'un facteur bactérien, il est facile de concevoir que ce corps peut prendre naissance là où des germes décomposant les albuminoïdes, tous germes qui réalisent une putréfaction.

Déjà, depuis longtemps, des auteurs ont observé l'augmentation d'indican urinaire à la suite d'affections putrides, telles que bronchite, abcès, collections purulentes. Lorsqu'on étudie les variations de l'indoxyle dans un cas d'affection purulente, on ne doit pas oublier cependant, la source première génératrice d'indol, l'intestin. Ainsi, nous prenons le cas sui-

vant à titre d'exemple : une vache à la suite d'une infection puerpérale excréta une urine dans laquelle nous avons mis en évidence du scatol en quantité très importante. L'autopsie nous a permis de constater différentes lésions : hépatite suppurée, abcès dans les ganglions lymphatiques de la chaîne sous-lombaire, péritonite chronique de la séreuse pelvienne. La question se pose de savoir si le scatol était dû au processus suppuratif ou à la parésie de la musculature intestinale, question à laquelle il est difficile de répondre.

La recherche de l'indoxyle a montré une quantité très inférieure à celle du chromogène scatoxylique.

Il semble que les ruminants fassent plutôt du scatol que de l'indol; nous avons examiné des urines de vaches et de chèvres, c'était toujours le chromogène scatoxylique qui prédominait.

Chez les carnivores, il y a eu moyenne : 10 à 30 mmgr. d'indoxyle calculé en indigo par litre d'urine. Chez le cheval, 150 à 300 mmgr. On ne peut donner un chiffre normal, par suite des grandes variations que subit l'indoxyle.

L'indoxylurie du cheval pourrait prendre quelque intérêt lors d'obstruction intestinale, de catarrhe intestinal ou de collections purulentes.

CHAPITRE V

La Glycuronurie

Nous avons vu que l'on avait considéré le foie comme le lieu d'origine des conjugués glycuroniques dont l'organisme se sert pour se débarrasser des produits toxiques, issus de la désassimilation, pour l'élimination desquels le processus de la sulfo-conjugaison ne suffit pas ou ne peut servir, produits remarquables par leur toxicité propre ou par leur structure chimique compliquée, surtout ceux, exogènes, provenant de la cyclopoïèse végétale. On a voulu en déduire un moyen clinique d'exploration fonctionnelle de cet organe qui aurait permis de mesurer les variations quotidiennes de ses aptitudes réactionnelles cellulaires. Du moment qu'on lui attribue une fonction glycuronurique, il suffit d'étudier cette fonction pour se rendre compte de l'état normal ou pathologique du parenchyme hépatique, puisque la connaissance du parfait fonctionnement d'une fonction du foie permet d'affirmer à coup sûr le parfait fonctionnement des autres et par suite l'intégrité des éléments anatomiques qui sont à la base de sa physiologie.

Lors d'insuffisance fonctionnelle, il découle de tout ceci que les composés conjugués doivent se trouver en quantités moins importantes dans l'urine ou même disparaître. Aussi l'étude de la glycuronurie, d'abord négligée par les médecins, a-t-elle pris un intérêt considérable et donné naissance

à de nombreux travaux, dès qu'une technique sûre de recherches de ces conjugués a été mise à peu près au point. On est arrivé aux conclusions suivantes : Le foie est gravement touché par le processus pathologique si on ne trouve pas dans l'urine d'acide glycuronique et surtout si malgré l'ingestion de camphre, l'urine continue à présenter une réaction négative. On possédait donc deux moyens d'exploration fonctionnelle : une épreuve quantitative : la glycuronurie provoquée, par laquelle on force la cellule hépatique à travailler, en introduisant dans l'organisme par injection ou par ingestion des corps glycurono-formateurs, corps capables de provoquer la formation des composés glycuroniques que l'on dose ensuite soigneusement et le taux trouvé est seul juge de l'activité du foie.

Une épreuve qualitative se bornant à mettre en évidence l'acide glycuronique qui doit exister normalement dans l'urine. On utilise l'une ou les deux épreuves.

Techniques pour caractériser l'A. G. urinaire.

D'une façon générale, le principe des méthodes est le suivant : l'HCl produit l'hydrolyse des composés et la naphto-resorcine donne avec l'acide mis ainsi en liberté une matière colorante dont la solution éthérée, possède un spectre d'absorption caractéristique. L'urine normale donne une coloration violette et dans les cas négatifs l'éther est coloré en jaune ou en rose.

Grimbert et Bernier, prétendant que l'indoxyle est une cause d'erreurs, modifient la technique de B. Tollens et Rorive, en déféquant l'urine au moyen de l'acétate mercurique, qui précipite l'indoxyl-sulfate.

Selon Roger, si la réaction est positive, c'est un résultat

acquis, si elle est négative, c'est qu'il y a soit une diminution de l'acide glycururique, soit la présence dans l'urine de corps réducteurs qui empêchent la formation du composé violet. Il a même étudié l'influence qui exerce des quantités croissantes de glycose sur les coloration éthérées qui passent du violet au rouge, au rose et enfin au jaune. Il préfère le sous-acétate de Pb. Voici son procédé : « Dans le tube d'un centrifugeur on verse 5 cm³ de l'urine à examiner, on ajoute 0 gr. 2 d'ammoniaque, puis 2 cm³ de la solution de sous-acétate de Pb (Extrait de Saturne). Il se fait un abondant précipité qui renferme la totalité de l'acide glycuronique. On complète le tube avec de l'eau distillée contenant 1 % d'ammoniaque. On centrifuge, on décante et on lave à deux reprises avec de l'eau ammoniacale. Le précipité est délayé dans 5 cm³ d'eau distillée et la bouillie blanche ainsi obtenue est versée dans un tube à expérience. On ajoute $\frac{1}{2}$ cm³ de la solution alcoolique de naphtho-resorcine à 1 %. Pour entraîner le dépôt qui reste sur les parois du tube centrifugeur, on y verse 5 cm³ d'HCl pur. On reverse dans le tube à expérience et on porte celui-ci au bain-marie à eau bouillante. Au bout d'un quart d'heure on reprend le tube, on le refroidit sous un contact d'eau et on agite le liquide avec 10 cm³ d'éther ».

Si l'urine renferme de l'acide glycuronique, l'éther prend une teinte violette suivant la proportion d'acide.

Avec cette méthode, très souvent on obtient une coloration rouge, surtout chez les hépatiques. On a invoqué pour l'expliquer toutes sortes de raisons : présence dans l'urine de glycose, lactose, xylose, arabinose, mais que le Fehling soit positif ou négatif, le rouge peut apparaître ; l'indoxyle a été aussi incriminé sans résultats. Pour Roger, il y aurait un corps empêchant la réaction, de nature indéterminée.

Destrée et Van Dooren fixèrent le temps de contact entre la N. R. et l'HCl à 3', parce qu'ils pensent à une altération de la N. R. La défécation se fait par l'acétate mercurique. La coloration rouge serait l'indice d'une lésion hépatique, l'acide glycuronique ne serait plus excrété de la même façon par la cellule malade. Ils ont constaté de plus que l'ébullition prolongée amène des modifications colorimétriques de l'éther, variables suivant qu'il s'agit de l'urine d'un sujet sain ou d'un hépatique.

Dans le premier cas, après trente minutes, l'éther donne une coloration à peu près semblable à celle obtenue à la 15^e minute. L'ébullition dégrade la couleur violette. A la 40^e, l'éther reste violet ou rouge.

Dans le deuxième cas, à la 30^e minute, l'éther commence à être presque incolore, à la 40^e il est limpide.

Grâce à leurs nombreuses observations, ils sont arrivés à la technique suivante qui leur permet de juger la déficience qualitative de l'excrétion glycuronique.

« On prend 15 cm³ d'urine, 7 cm³ 5 d'une solution d'acétate mercurique saturée à froid. Dans trois tubes, on met 5 cm³ du filtrat, plus 5 cm³ d'HCl, plus 0 cm³ 25 de nahptoresorcine en solution alcoolique à 1 %. On les met au bain-marie bouillant. Le premier y demeure 15', le deuxième 30' et le troisième 40'. Après refroidissement, on ajoute 10 cm³ d'éther à chaque tube. On agite longuement et on regarde la teinte obtenue après un quart d'heure ».

Citons pour mémoire le procédé physique de la polarimétrie.

Dosage de l'acide glycuronique.

Une première méthode chimique, basée sur la décomposition de l'A. G. à chaud, avec mise en liberté d'une molécule de furfurol et dégagement d'une molécule de CO^2 , on dose le furfurol (Gunther, Chalmot, Tollens). Mais elle comporte un trop grand nombre d'opérations.

Le dosage colorimétrique se fait en comparant la teinte obtenue par l'acide glycuronique urinaire, au moyen du colorimètre avec celle donnée par une solution d'acide glycuronique pur, de titre connu ou par une échelle colorimétrique.

Ainsi, on fait une solution titrée et on constitue une échelle au moyen de solutions dans l'éther dans des proportions connues. Les dilutions donnent une échelle à huit teintes et correspondent à des teneurs en acide glycuronique connues.

Ou bien : Caillé a préparé une solution étalon, dont la coloration est la même que celle du tube 8 de l'échelle vraie, au moyen d'une solution préparée avec une solution de rouge neutre R. A. L. à 1 %, 2 cm^3 , solution hydro-alcoolique phéniquée de violet de gentiane 1 cm^3 5 et eau distillée 100 cm^3 . Il suffit ensuite de diluer pour obtenir l'échelle à huit teintes qui sont semblables à celles de l'échelle vraie.

Ce dosage colorimétrique doit servir de base à la glycuronurie provoquée et permet de juger de la déficience quantitative de l'excrétion glycuronique.

Mais, nous n'irons pas plus loin dans l'étude de ce dosage, car en dépit de son caractère séduisant, il nous semble peu applicable pratiquement pour les raisons suivantes : Les colorations que donne l'urine avec la réaction de Tollens sont différentes de celles obtenues avec les solutions aqueuses d'acide glycuronique.

La coloration violette vire plus ou moins au rouge selon les urines, et même dans une urine le temps de chauffage intervient pour modifier la coloration. On remarque aussi des variations avec la nature du déféquant, avec la quantité de N. R. Le temps de contact entre la N. R. et l'HCl intervient dans un sens ou dans l'autre suivant les urines. Nous ferons d'ailleurs la critique de la réaction, réaction tellement sujette à des variantes qu'elle empêche toute comparaison précise avec une échelle colorimétrique, c'est pourquoi nous l'avons abandonnée.

Etude de la réaction à la N. R.

Une urine présente une réaction positive, l'acide glycuronique existe bien, car la coloration violette que donne la naphto-resorcine avec cet acide, est bien spécifique; mais si on obtient une teinte jaune ou rose doit-on conclure que l'acide est absent de l'urine. Le négatif n'est jamais probant, de plus en variant les techniques et même les détails de techniques, nous sommes arrivés à pouvoir préciser s'il existe oui ou non de l'acide glycuronique dans une urine donnée et cela d'un façon certaine.

1. On s'est aperçu qu'en diminuant le temps de contact de la N. R. avec le liquide soumis à l'hydrolyse, on obtenait souvent la disparition de la teinte rouge pour une couleur violette et même la réaction de négative qu'elle était, devenait positive (Technique Destrée, Van Dooren, hydrolyse : 12' + 3' N. R.).

2. Ces derniers auteurs pensent que dans les urines des hépatiques, l'ébullition fait disparaître la coloration parce qu'on a affaire à un acide spécial plus fragile, fourni par un foie lésé.

En effet, si on chauffe un tube quinze minutes, on peut obtenir une teinte rose ou jaune, si à la douzième minute, on rajoute de la N. R., on a une réaction violette.

3. Au fur et à mesure de l'ébullition, on a une atténuation de la couleur. Si on prend trois tubes, on a :

15'	N. R. : 0 cm ³	25	»»»→	violet foncé
30'			»»»→	rouge violacé
40'			»»»→	rouge

Si à la 40^e minute, on ajoute de la N. R., la teinte violette réapparaît.

4. Cependant, il est des urines qui ont besoin d'un temps de contact N. R. + A. G. plus long pour obtenir une coloration nette.

2 ^e tube	12' + 3' N. R.	»»»→	violet clair
1 ^{er} tube	15'	»»»→	violet foncé

Pour d'autres urines, le temps d'hydrolyse donne une teinte plus intense à la 30^e minute qu'à la 15^e, d'où la nécessité de varier le temps de contact N. R. et acide, de varier le temps d'hydrolyse.

5. Certaines urines doivent renfermer des substances qui pendant l'ébullition trop prolongée empêchent la coloration caractéristique de l'acide glycuronique, car si on ajoute du menthol-glycuronate d'ammonium à une urine qui ne donne plus la réaction de Tollens, la teinte violette ne réapparaît pas. Ces substances existent puisqu'en employant un autre déféquant, on obtient une réaction positive. Ainsi une urine nous a donné les résultats suivants :

a) 1 tube, technique Roger »»»→ rouge.

b) 3 tubes, technique Destrée et Van Dooren.

15'	»»»→	violet moyen
30'	»»»→	violet léger
40'	»»»→	violet plus léger

c) $12' + 3'$ N. R. $\Rightarrow$ violet foncé.

d'où : varier la nature du déféquant.

6. Nous avons remarqué que quand une urine renferme une quantité importante d'acide glycuronique, l'éther versé en fin d'opération prend de suite la couleur violette, alors qu'une autre urine, contenant peu d'acide donne un éther violet clair et seulement au bout d'un certain temps et cette couleur passe d'abord par le rose avant de prendre son ton définitif, d'où attendre pour apprécier la réaction.

Il semble que c'est bien la quantité d'acide qui intervient, car si on examine l'urine d'un chien sain soumis au jeûne, la réaction est négative ou faible et dans ce cas l'éther ne prend la coloration qu'au bout d'un moment, puis si on opère sur l'urine recueillie après lui avoir fait une injection d'huile camphrée, la réaction est immédiatement positive, très intense et durable.

7. Quant à la coloration rouge, à notre sens, elle est un indice qui doit faire songer à la présence d'acide glycuronique; souvent des urines qui donnaient une teinte rouge aboutissent finalement en variant la technique à un beau violet qui peut même être très foncé.

8. En général, une urine normale donne assez facilement la réaction; les substances gênantes se trouvent plutôt dans l'urine pathologique. On a invoqué l'action de l'indoxyle pour troubler les résultats et même de la bile. Nous ne pensons pas que ces substances aient quelque action. Nombre d'urines les renfermant donnent la réaction positive. Aussi un chien, le 27 février excrète une urine très colorée, jaune foncé, à odeur forte, du type indoxyle. Malgré les pigments et les sels biliaires et l'indoxyle en quantité abondante, par la technique

Destrée-Van Dooren, nous obtenons une couleur violette facilement.

Aussi pour se mettre à l'abri de toutes les contingences et être absolument certain de la réaction, nous avons toujours employé plusieurs techniques dont les variantes sont basées sur les remarques précédentes. Chaque expérience exige au moins six à sept tubes et c'est seulement lorsqu'ils donnent tous un résultat négatif que l'on peut être sûr de l'absence de conjugués dans l'urine soumise à l'examen. Ces tubes se répartissent de cette façon :

Technique Roger	2 tubes	
Technique Destrée	3 tubes	15'
Temps d'hydrolyse		30'
		40'
dose de N. R. = 0 cm ³ 25.		
	1 tube 12' +	3' N. R.
	1 tube 15' +	10' N. R.

Suivant l'expérience et ses difficultés, nous apportons aussi des changements dans ce tableau, en fonction des résultats rencontrés. Pour l'examen des tubes, il faut se placer toujours dans les mêmes conditions, car la coloration dépend de l'incidence de la lumière, de la quantité d'éther, de l'épaisseur de la couche liquide, de la qualité de l'éclairage et par suite on peut en déduire les conséquences utiles.

— Et nous arrivons au deuxième point de notre exposé ; puisque nous sommes en possession d'une méthode sûre pour découvrir l'acide glycuronique d'une urine, dit-on continuer à faire de la glycuronurie un procédé d'exploration fonctionnelle du foie ?

Tout d'abord la glycuronurie provoquée se montre incapable de fournir un renseignement, étant donné que le do-

sage colorimétrique ne permet pas de juger le taux de l'acide glycuronique excrété et que tous les chiens, normaux et hépatiques, réagissent tous de la même façon, à l'introduction de corps glycurono-formateurs, c'est-à-dire que quelle que soit la lésion du foie, l'organisme arrive toujours à fabriquer les conjugués, même s'ils sont en quantité abondante.

Aussi, nous n'avons fait des injections d'huile camphrée qu'à des chiens dont l'anorexie persistante ne permettait pas une conjugaison glycuronique.

La glycuronurie qualitative a été plus particulièrement l'objet de notre attention puisque c'est la seule qui aurait pu nous donner quelques résultats intéressants. Malheureusement, tous les chiens que nous avons examinés, atteints d'affections hépatiques diverses, plus ou moins graves, ont continué à excréter de l'acide glycuronique, parfois en abondance, jusqu'à l'heure de la mort; même l'urine prélevée après la mort nous a donné une réaction positive. L'autopsie contrôlait les lésions du foie.

Nous considérons ces résultats comme acquis, aussi nous ne relevons parmi nos observations que quelques exemples.

17 Novembre. — Cocker atteint d'ictère infectieux, urine caractéristique d'un hépatique : couleur bière brune. sels et pigments biliaires.

5 tubes. Destrée, 15'	»»» violet foncé
30'	»»» rouge violacé
40'	»»» rouge
12' + 3' N. R.	»»» violet clair
15' + 3' N. R.	»»» violet foncé rougeâtre
2 tubes. Roger	»»» violet.

Le lendemain, l'urine donne les mêmes réactions. Autopsie le 19 : gros foyers jaunâtres de dégénérescence.

13 Novembre. — Fox-terrier à hépatite chronique, suspect de cancer. Urine à sels et pigments biliaires.

Le 13, par suite de l'inappétence, teinte jaune de l'éther.

Le 14, l'urine donne encore une réaction négative. Nous pratiquons une injection 10 cm³ huile camphrée au quart en sous-cutanée.

Le 15 :

2 tubes. Roger $\rightsquigarrow$ rouge.

4 tubes. Destrée,	15'	$\rightsquigarrow$ violet
	30'	$\rightsquigarrow$ violet léger
	40'	$\rightsquigarrow$ violet atténué
	12' + 3' N. R.	$\rightsquigarrow$ violet foncé

Le 16, la réaction est encore positive. Le chien succombe. Autopsie : cancer généralisé à tous les organes des deux cavités splanchniques. Le foie en plus des lésions cancéreuses est atrophié et cirrhotique.

27 Février. — Chien loup à hépatite chronique. Urine colorée, odeur forte, type indoxyle. Pigments et sels biliaires. Indoxylurie très forte.

3 tubes. Destrée : tous violet.

Nous avons suivi le chien pendant plusieurs jours, la réaction était toujours caractéristique.

29 Avril. — Epagneul breton : ascite hépatique. Urine indoxyle. Sels et pigments biliaires.

2 tubes. Roger,	15'	$\rightsquigarrow$ violet clair
	12' + 3' N. R.	$\rightsquigarrow$ rose violacé
4 tubes. Destrée,	15'	$\rightsquigarrow$ rose violacé
	30'	$\rightsquigarrow$ violet clair
	40'	$\rightsquigarrow$ violet foncé
	12' + 3' N. R.	$\rightsquigarrow$ rose violacé

Le 30 :

2 tubes. Roger,	15'	→ incolore jaunâtre
	12' + 3'	→ incolore
4 tubes. Destrée,	15'	→ rouge violacé
	30'	→ violet
	40'	→ incolore
	12' + 3	→ violet foncé

Il semble qu'il soit difficile de conclure en niant toute valeur à la glycuronurie, mais il ne faut pas oublier que cette question — comme beaucoup d'autres — est née, grâce à cette aptitude de l'esprit, qui est de toujours chercher à systématiser, à coordonner les faits que lui présente l'observation directe, à voir ici des causes, là des effets; ainsi le chercheur est amené par une pente naturelle à noter des coïncidences régulières, des simultanités persistantes, de là une sorte de coup d'audace de l'imagination qui suppose qu'un rapport constaté à plusieurs reprises et comme à répétition est nécessaire, rapport qui reste hypothèse tant qu'une intervention, fondée sur des déductions logiques et modifiant le cours naturel des phénomènes, n'en a pas confirmé ou infirmé la légitimité. Aussi l'intervention expérimentale permet maintenant de dissiper à coup sûr le rêve merveilleux qu'a été la glycuronurie et de ce rêve l'avenir dira si on doit abandonner d'une façon définitive son étude.

Conclusions

1. Les phénols urinaires reconnaissent une origine exogène (médicaments, plantes aromatiques) et une origine endogène (putréfaction de la tyrosine, de la phénylalanine, du tryptophane, dans le cæcum et le côlon).
2. Ils sont éliminés par les fèces et par l'urine. Ce dernier cas nécessite l'absorption, la transformation par l'organisme au moyen de la sulfo et de la glycurono-conjugaison parce qu'ils sont ou toxiques ou difficiles à comburer.
3. L'action du foie sur le soufre est triple : action de fixation, d'oxydation, d'élimination. Le S, d'origine cystéinique est le pivot de la sulfo-conjugaison.
4. L'hypothèse des thio-phénols semble expliquer le mode de formation des sulfo-éthers.

Le foie a un rôle principal dans la formation des sulfo-conjugués.

5. L'acide glycuronique n'existe pas à l'état libre dans l'organisme et il est sous la dépendance d'un radical hydrocarboné. La genèse d'un acide glycuronique comprend deux stades : aldolisation, oxydation du glucoside.

Le lieu de formation n'est pas uniquement le foie.

6. L'étude clinique de l'indoxylurie est seule intéressante dans les cas d'obstructions intestinales, de péritonite ou encore de processus suppuratifs.

L'épreuve de l'indoxylurie expérimentale comme

moyen d'exploration fonctionnelle du foie ne peut avoir qu'une valeur relative.

7. Lors d'hyper-indoxylurie, l'urine présente certaines caractéristiques.

Chez les ruminants, le scatol est le chromogène urinaire dominant.

8. L'exploration fonctionnelle du foie par la glycuronurie ne donne aucun résultat. La réaction à la naphtho-resorcine doit être l'objet de certains détails de techniques.

La glycuronurie provoquée et la glycuronurie qualitative n'ont actuellement aucune valeur.

Vu, le Doyen :

BALTHAZARD.

Vu, le Président :

DESGREZ.

Vu et permis d'imprimer :

Le Recteur de l'Académie de Paris,

S. CHARLÉTY.

Bibliographie

ARTHUS. — Physiologie.

BENECH. — Société de Biologie, 1922.

BINET. — *Presse Médicale*. Le glutathion, 1928.

BERTHELOT. — Annales Institut Pasteur, 1914-1918.

BLANCHETIÈRE. — *Progrès Médical*, 13 Novembre 1926.

BLANCHETIÈRE, BINET & MELON. — Société de Biologie,
1927.

BLANCHETIÈRE & BINET. — Société de Biologie, 1926.

BRULÉ, DESTRE, VAN DOOREN. — *Bull. Soc. Méd. des Hôpitaux de Paris*, 9 Mai 1924.

BRULÉ, GARBAU & AMER. — *Presse Médicale*, 27 juin 1925.

BRULÉ, GARBAU & AMER. — Soc. de Biologie, 2 Mai 1925.

CLOGNE & FIESSINGER. — Soc. de Biologie, 16 Décembre
1916.

CAILLÉ. — *Thèse de Médecine*, Paris, 1917.

CHIRAY & TEXIER. — *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux de Paris*,
1915.

CAMPANACCI. — *Giornale di clinica Medica*, 1927.

DOBROWOLSKY. — Annales Institut Pasteur, 1920.

DESTRE & VAN DOOREN. — Archives des maladies de l'appareil digestif, 1924.

FLURIN. — *Progrès Médical*, 1926.

GAUTIER & HERVIEUX. — Soc. de Biologie, 2 Février 1907.

GAUTIER A. — Chimie biologique, 1898.

- GILBERT & WEIL. — Soc. de Biologie, 1899, 1900, 1902.
HERVIEUX. — Thèse doctorat ès-Sciences, 1908.
HOPKINS. — *Bull. Soc. Chimie Biologique*, 1923.
LAULANIE. — Physiologie.
LÉPER. — *Progrès Médical*, 1926.
LÉPER & BORY. — Métabolisme du soufre, 1930.
LÉPER, DECOURT & TONNET. — Soc. de Biologie, 1925-26.
LÉPER, GARCIN & LESURE. — Soc. de Biologie, 1926. *Bull. Soc. Chimie Biol.*, Mars 1931.
LÉPER, DECOURT & GARCIN. — *Presse Médicale* 1926.
LESURE & DUNEZ. — Soc. de Pharmacie, 1929.
LEMATTE. — Le soufre dans l'organisme, 1930.
LÉO F. RETTGER. — *Journal of Physio*, 1903.
LINZAU. — Thèse, 1929.
LABBÉ & VITRY. — *Presse Médicale*, 14 Août 1909.
LE PLAY. — *Thèse*, Paris, 1906.
METCHNIKOFF. — *Annales Institut Pasteur*, 1902-03-05-06.
METCHNIKOFF, WEINBERG, DIASTASO & BERTHELOT. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1909.
MAILLARD. — Soc. de Biologie, 1903-06-07.
MOUREU. — Chimie organique.
METCHNIKOFF & WALLMANN. — *Ann. Inst. Pasteur*, 1912.
NICOLAS. — *Revue Méd. Vétérinaire*, Alfort, Août 1930.
PORCHER & HERVIEUX. — Soc. de Biologie, 30 Novembre 1907.
PADERI. — *Journal de Physiol. et Pathol. générales*, 1917-18-27.
PELKAN & WHIPPLE. — *Journal Physiol. Pathol. Gén.*, 1922.
QUICK. — *J. Biol., Chem.*, 1926.
ROGER. — Soc. de Biologie, 18 Décembre 1915.

- ROGER. — *Presse Médicale*, 18 Mai 1916.
ROGER. — *Maladie du foie. Physiologie*, 1922.
ROGER & CHIRAY. — *Bull. Acad. Méd.*, 1915.
ROGER & CHIRAY. — *Bull. Soc. Méd. Hôpitaux*, Paris, 1915.
SCHMIED. — *Soc. de Biologie*, 1922.
STROHL. — *Leçons de Physico-Chimie*.
TISSIER & MARTELLY. — *Annales Inst. Pasteur*, 1902.
TISSIER. — *Ann. Institut Pasteur*, 1905-09.
WIELAND. — *Soc. de Biologie*, 1920.
WÜRTZ. — *Chimie biologique*.
Zeitschrift Physiologische Chemie, 1909-10-12.
-

Table des Matières

<i>Avant-Propos</i>	5
<i>Origines des phénols urinaires. Putréfaction :</i>	
A) Généralités	7
B) Marche d'une putréfaction intestinale	9
C) Microbes producteurs de phénols	12
D) Produits aromatiques issus de la putréfaction :	14
F) Processus chimiques	17
F) Conclusion	18
<i>Sulfo-conjugaison :</i>	
A) Origines et assimilation du S. Cystine	20
B) Action du foie sur le S.	24
1. Action de fixation	24
2. Action d'oxydation	26
3. Action d'élimination	28
C) Excrétion urinaire	30
D) Modes de formation des sulfo-conjugués	31
E) Preuves de l'origine hépatique des sulfo-éthers :	36
<i>Glycurono-conjugaison :</i>	
A) Origines de l'acide glycuronique	41
Présence des conjugués glycuroniques	45
B) Modes de formation des conjugués glycuroniques	46
C) Lieu de formation	48
Chronologie de l'élimination glycuronique	52
<i>Indoxyle :</i>	
A) Généralités	55

B) Techniques de recherches	57
C) Sémiologie de l'indoxyle	18

Glycuronurie :

Techniques pour caractériser l'acide glycuronique urinaire	66
Dosage de l'acide glycuronique	69
Etude de la Réaction à la Naphto-Resorcine	73
<i>Conclusions</i>	77
<i>Bibliographie</i>	79

